

Aus dem
Institut für Rechtsmedizin
Direktor: Prof. Dr. med. A. Büttner
der Universität Rostock

**Auswirkungen der 12. Novelle des Arzneimittelgesetzes
auf das Prüfverfahren einer Ethik-Kommission -
ein Erfahrungsbericht aus der Ethik-Kommission
der Medizinischen Fakultät
der Universität Rostock**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität Rostock

vorgelegt von
Werner Krautschneider,

Rostock, 2009

Datum der Einreichung: 21.08.2009

Datum der Verteidigung: 17.03.2010

Dekan: **Prof. Dr. med. Emil Christian Reisinger**

1. Gutachter: **Prof. Dr. med. Werner Siegmund**, Institut für Pharmakologie des Universitätsklinikums Greifswald, Abteilung für klinische Pharmakologie
2. Gutachter: **Prof. Dr. med. Rainer Fietkau**, Direktor der Strahlenklinik des Universitätsklinikums Erlangen
3. Gutachter: **Prof. Dr. med. Rudolf Wegener**, Institut für Rechtsmedizin des Universitätsklinikums Rostock

1	Einleitung	
1.1	Die 12. Novellierung des AMG	1
1.2	Folgen für Ethik-Kommissionen und Antragsteller	2
1.3	Neu eingeführte Begriffe in AMG und GCP-V	3
1.4	Exkurs: Nicht-kommerzielle, Investigator-Initiated-Trials im Spannungsfeld der 12. und 14. AMG Novelle	6
2	Rechtliche Aspekte	
2.1	Rechtliche Stellung der Ethik-Kommissionen	9
2.2	Bildung nach Landesrecht	10
2.3	Situation der Ethik-Kommissionen in Mecklenburg-Vorpommern nach Einführung von 12. AMG-Novelle und GCP-V	11
3	Änderungen bei Antragstellung und Begutachtung	
3.1	Einführung verbindlicher Fristen	15
3.2	Die formale Prüfung und ihre Fristen	17
3.3	Die inhaltliche Prüfung und ihre Fristen	18
3.4	Einzureichende Unterlagen nach GCP-V und AMG im Überblick	20
3.5	Basis-Dokumentation bei Bundesoberbehörde und Ethik-Kommission	20
3.6	Zusatzdokumentation bei Antragstellung vor der Ethik-Kommission	21
3.7	Zusatzdokumentation bei Antragstellung vor der Bundesoberbehörde	23
4	Antragstellung bei der Ethik-Kommission Rostock	
4.1	Regelung der Zuständigkeiten für Studien nach AMG innerhalb von Mecklenburg-Vorpommern	25
4.2	Anzeigespflicht	25
4.3	Informationsangebot	27
5	Unterlagen und Einreichung bei der Ethik-Kommission Rostock	
5.1	Begleitschreiben (Covering Letter)	28
5.2	Anlagen nach Checkliste	30
5.3	Modul 1 und Modul 2	30
5.4	Probandeninformation	31
5.5	Probandeneinwilligung, Datenschutzerklärung	32
5.6	Probandenversicherung	33

6	Prüfung des Antrages durch die Ethik-Kommission	
6.1	Formale Prüfung	34
6.2	Inhaltliche Prüfung	35
6.3	Bewertung	40
6.4	Kosten	41
7	Informations- und Dokumentationspflichten bei laufenden Studien	
7.1	Meldepflichten gegenüber der Ethik-Kommission	42
7.2	Prüfplanänderungen (Amendments)	43
7.3	Nachmeldung von Prüfstellen	44
7.4	Umgang mit meldepflichtigen Zwischenfällen	45
7.5	Änderung der Nutzen-Risiko-Relation	51
7.6	Vorzeitige Beendigung der Studie in einem Prüfzentrum	51
7.7	Unterbrechung oder Abbruch der klinischen Prüfung	51
7.8	Reguläre Beendigung der klinischen Prüfung	52
7.9	Erstellung eines Jahresberichtes	52
8	Auswertung der Prüfanträge	53
9	Ergebnisse	56
10	Diskussion	62
10.1	Mängel in den probandenspezifischen Unterlagen	63
10.2	Verbesserungsmöglichkeiten für Antragsteller	64
10.3	Originalauszüge aus Bewertungen der Ethik-Kommission	66
	Zusammenfassung und Schlussfolgerungen	72
	Literaturverzeichnis	74
	Glossar	80
	Thesen	81
	Anhang	
	Begleitschreiben	83
	Checkliste.....	84
	Patienteninformation und Patienteneinwilligung als Muster.....	86

Abbildungsverzeichnis

1	Allgemeiner Verfahrensablauf nach der 12. AMG-Novelle	16
2	Fristen des Antragsverfahrens vor der Ethik-Kommission	19
3	Beispiel für den Umfang eines Antrages zur Bewertung durch die Ethik-Kommission Rostock (Eigene Kasuistik)	29
4	Flut von Meldungen nach Einführung der 12. AMG-Novelle (Wessler, I., Vortrag auf der 7. Sommertagung des Arbeitskreises medizinischer Ethik-Kommissionen)	47
5	Kommunikationskette des SUSAR/SAE-Reportings	50
6	Zahl beanstandeter und mängelfreier Anträge 2001 und 2002 der EK Rostock	56
7	Zahl beanstandeter und mängelfreier Anträge 2005 bis 2008 der EK Rostock	57
8	Auszug der Bearbeitungsstatistiken des BfArM für die Jahre 2001 bis 2007 (Quelle: BfArM)	63

Tabellenverzeichnis

1	Mängel der Anträge 1 - 22 (von 64) der Jahre 2001 – 2002	58
2	Mängel der Anträge 23 - 44 (von 64) der Jahre 2001 – 2002	59
3	Mängel der Anträge 45 - 64 (von 64) der Jahre 2001 – 2002	60
4	Mängel der Anträge 1 - 22 (von 22) der Jahre 2005 – 2008	61

AE	Adverse Event
AMG	Arzneimittelgesetz
a. F.	Alte Fassung
Abs.	Absatz
BOB	Bundesoberbehörde
BEK	Beteiligte Ethik-Kommission
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BGBI	Bundesgesetzblatt
BMBF	Bundesministerium für Bildung und Forschung
BT	Bundestag
CRO	Clinical Research Organisation
DSMB	Data Safety Monitoring Board
EWR	Europäischer Wirtschaftsraum
EK	Ethik-Kommission
EU	Europäische Union
EudraCT	European Clinical Trials Database
FEK	Federführende Ethik-Kommission
GCP	Good Clinical Practice
GCP-V	Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis
n. F.	Neue Fassung
IB	Investigators Brochure
ICH	International Conference of Harmonisation
ISRCT	International Standard Randomised Controlled Trial
IST	Investigator Sponsored Trial
IIT	Investigator Initiated Trial
IMPD	Investigational Medicinal Product Dossiers
LKP	Leiter der Klinischen Prüfung
MPG	Medizinproduktegesetz
ÖGDG	Gesetz über den öffentlichen Gesundheitsdienst
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
RöV	Röntgen-Verordnung
SAE	Serious Adverse Event
StrlSchV	Strahlenschutz-Verordnung
SUSAR	Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction
SmPC	Summary of Product Characteristics
TOP	Therapieoptimierungs-Studie
VwVfG	Verwaltungsverfahrensgesetz
VwGO	Verwaltungsgerichtsordnung

1. Einleitung

1.1 Novellierung des 12. Gesetzes zur Änderung des Arzneimittelgesetzes vom August 2004

Ende der neunziger Jahre wurden auf nationaler und internationaler Ebene zunehmend wachsende Bedenken sowohl seitens der pharmazeutischen Industrie als auch der Ethik-Kommissionen in Zusammenhang mit Konzeption, Planung, Durchführung und der daraus hervorgehenden Beurteilung klinischer Studien laut.

Während die pharmazeutische Industrie den steigenden Aufwand hinsichtlich der uneinheitlichen bürokratischen Hürden innerhalb Europas vor allem bei multizentrischen klinischen Studien beklagte – fein verwoben mit dem Hinweis auf mögliche Nachteile für potentielle Pharmastandorte – forderten die nationalen Ethik-Kommissionen angepasste Regelungen, um den Schutz von Studienteilnehmern zu erweitern. ^[26, 32, 34, 48]

Dies betraf insbesondere

- die Arzneimittelforschung an Kindern bei Verwendung von Placebos, ^[50]
- die Prüfung von Arzneimitteln an nicht-einwilligungsfähigen Probanden, ^[51]
- die gesetzlich festgeschriebene Bewertung der Relation von Nutzen und Risiko,
- den Datenschutz im Rahmen klinischer Prüfungen,
- verbesserte Kenntnisse über Prüfergebnisse zu Phase-I- (Phase-II-) Studien,
- die erhöhte Übersichtlichkeit und Vergleichbarkeit von Studien auch im internationalen Maßstab ^[39],
- die Offenlegung der Vereinbarung zwischen Sponsoren und Forschern zur Vermeidung von (indirekten) Abhängigkeiten des Wissenschaftlers,
- die Vermeidung der so genannten „Publication Bias“ (entsprechend der Interessenlage der Sponsoren) und damit verknüpft die Verhinderung von direkter Einflussnahme auf Forschung bzw. Beeinträchtigung der Forschungsfreiheit. ^[48]

Die aus diesem Spannungsfeld entwickelte Richtlinie 2001/20EG wurde – unter Berücksichtigung verschiedener nationaler Interessen – im Jahr 2004 mit der 12. Novelle des Arzneimittelgesetzes auch in Deutschland umgesetzt sowie die Leitlinie zur Guten klinischen Praxis mit entsprechenden Änderungen – in die ab dato geltende, rechtlich verbindliche Verordnung (GCP-V) überführt.

Die angemahnten Änderungen wie die von den pharmazeutischen Herstellern geforderte Vereinheitlichung der Antragstellung sowohl beim BfArM als auch bei den Ethik-Kommissionen ^[49] aber auch die von den Medizinethikern geforderten erweiterten Maßnahmen zum Schutz der Probanden und definierter Untergruppen dieses Kollektivs

wurden durch die Brüsseler EU-Legislative mit Erlass der EU-Richtlinien umfassend berücksichtigt und umgesetzt.

Bezogen auf die EU-Richtlinie wurde zwar in mehreren Fällen die exakte 3-Jahres-Frist (Stichtag zur Einführung: 1. Mai 2004) um mehrere Monate überschritten – darunter auch in Deutschland – trotzdem konnte auf europäischer Ebene die Implementierung der Richtlinie 2001/20/EG in der weit überwiegenden Zahl der Mitgliedsstaaten innerhalb des Jahres 2004 erfolgreich abgeschlossen werden. Lediglich Frankreich, Luxemburg, Slowenien und die Niederlande hatten mit Beginn des Jahres 2005 die Richtlinie nicht vollständig in nationales Recht überführt.^[37]

Kommentar:

Die innerhalb Deutschlands auf die Einführung von 12. AMG-Novelle und GCP-V folgende Skepsis vieler Teile der forschenden Unternehmen und Arzneimittelforschern aber auch der Landesgesetzgeber, Ärztekammern und vieler Ethik-Kommissionen überraschte, da Inhalt und Umfang der geplanten Änderungen spätestens seit Veröffentlichung im europäischen Amtsblatt am 01.05.2001 jederzeit problemlos einsehbar^[3] und die Umsetzung (innerhalb einer 3-Jahres-Frist) in jeweils nationales Recht der einzelnen Mitgliedsstaaten – und somit auch in der Bundesrepublik Deutschland – durchaus absehbar war.

1.2 Folgen für Ethik-Kommissionen und Antragsteller

Die Rolle der Ethik-Kommissionen im Rahmen der Antragstellung zur Durchführung von Studien am Menschen erfuhr eine beachtliche Aufwertung durch die im Zuge der Novellierung veränderte juristische Positionierung der Ethik-Kommissionen bezüglich Aufgaben, Stellung und Zuständigkeit im Rahmen der Begutachtung klinischer Arzneimittel-Prüfungen. In der Begründung zum Regierungsentwurf der 12. AMG-Novelle wurde den Ethik-Kommissionen der Rang einer *Patientenschutzinstitution mit Behördencharakter* zugewiesen.^[42, 44]

Die Stellungnahmen der Kommissionen haben durch die im Zuge der Novellierung erfahrene Erhebung zu einer (Quasi-) Behörde den Charakter eines verbindlichen Verwaltungsbescheides erhalten. In diesem Zusammenhang wurde das Verfahren der Antragstellung sowie die begleitende Funktion der Kommissionen bei der Durchführung klinischer Studien europaweit harmonisiert sowie – die BRD betreffend – bundeseinheitlich geregelt.

Neben Arbeit und Organisation der Ethik-Kommissionen haben sich auch für die Antragsteller große Veränderungen ergeben: Die Beibringung der seitens Ethik-Kommissionen und Bundesoberbehörde geforderten Dokumente und Unterlagen bei Antragstellung und laufenden klinischen Studien ist zusammen mit der Einhaltung der neu eingeführten Fristen zu einer arbeitsintensiven Herausforderung geworden. Die Anzahl und der Umfang der einzureichenden Papiere und Nachweise haben sich mit Einführung der 12. AMG Novelle vervielfacht.

Kommentar:

Ein in kritischer Fachpresse und Aufsätzen herangezogenes Beispiel für den gesteigerten bürokratischen Aufwand stellt der durch die Novellierung nun obligate Bezug der Eudra-CT-Nummer dar: Sie dient der zentralen Registrierung jeder nach AMG initiierten Studie bei allen involvierten Institutionen und soll zu einer besseren Dokumentation und Kommunikation der zuständigen Behörden innerhalb des EU-Binnenraumes führen, eine Harmonisierung innerhalb der Mitgliedsstaaten herbeiführen sowie die Transparenz geplanter, laufender oder bereits abgeschlossener klinischer Prüfungen erhöhen um damit u. a. die Sicherheit der Prüfungsteilnehmer zu verstärken. ^[39]

Ihre Anforderung erfolgt auf den Internetseiten der EMEA (European Medicines Agency, bzw. European Medicines Evaluation Agency), der europäischen Arzneimittelagentur. Tatsächlich beinhaltet der Bezug der Registrierungsnummer einen gewissen Aufwand: Eine deutsche Anleitung findet sich auf den Seiten der EMEA und nicht (wie erwartet) auf den Seiten zum Bezug der Eudra-CT-Nummer. Sie umfasst 25 Seiten ^[15] die aufmerksam gelesen und befolgt werden sollten.

1.3 Neu eingeführte Begriffe in AMG und GCP-V

Innerhalb 12. AMG-Novelle und GCP-V wurde der Versuch unternommen, unmissverständliche Regelungen zu Bedeutung, Inhalt und Sprachgebrauch der wichtigsten Begriffe zu finden (der Gesetzgeber gebraucht hierfür den Terminus „Legaldefinition“). Die Bedeutung der Definitionen soll hierbei nicht unterschätzt werden, da aus ihnen die unmittelbare Anwendung gesetzlicher Regelungen erwächst. ^[40]

Klinische Prüfung: (§ 4 Absatz 23 Satz 1 AMG n. F.) *„Klinische Prüfung bei Menschen ist jede am Menschen durchgeführte Untersuchung, die dazu bestimmt ist, klinische oder pharmakologische Wirkungen von Arzneimitteln zu erforschen oder nachzuweisen oder Nebenwirkungen festzustellen oder die Resorption, die Verteilung, den Stoffwechsel oder*

die Ausscheidung zu untersuchen, mit dem Ziel sich von der Unbedenklichkeit oder Wirksamkeit der Arzneimittel zu überzeugen. [...]“

Kommentar:

Hier wird definiert, welche klinischen Prüfungsvorhaben sich dem strengen Regime des AMG unterwerfen müssen. In Abgrenzung dazu erfolgt im „Ausschlussverfahren“ die Charakterisierung von Prüfungsvorhaben, die abweichend behandelt werden.

Nicht-interventionelle Prüfung: (§ 4 Absatz 23 Satz 2 und 3 AMG n. F.) *„[Dies]...gilt nicht für eine Untersuchung die eine nicht-interventionelle Prüfung ist. Nicht-interventionelle Prüfung ist eine Untersuchung, in deren Rahmen Erkenntnisse aus der Behandlung von Personen mit Arzneimitteln gemäß den in der Zulassung festgelegten Angaben für seine Anwendung anhand epidemiologischer Methoden analysiert werden; dabei folgt die Behandlung einschließlich der Diagnose und Überwachung nicht einem vorab festgelegten Prüfplan, sondern ausschließlich der ärztlichen Praxis.“*

Kommentar:

Eine wichtige Unterscheidung welche in praxi auch so verstanden werden kann: Im Rahmen von Beobachtungsstudien von Arzneimitteln deren Verabreichung entsprechend den Zulassungsbestimmungen und den im Gesetzestext genannten Bedingungen desselben erfolgt, kann auf das zeit- und kostenintensive Genehmigungsverfahren vor der BOB und der Ethik-Kommission verzichtet werden.

Dies entbindet jedoch nicht von der Pflicht, sich vor einem solchen Unterfangen entsprechend der aktuellen (Muster-) Berufsordnung für Ärzte von einer Ethik-Kommission beraten zu lassen.

Sponsor: (AMG § 4, Abs. 24): *„[...] ...ist eine natürliche oder juristische Person, die die Verantwortung für die Veranlassung, Organisation und Finanzierung einer klinischen Prüfung bei Menschen übernimmt.“*

Kommentar:

Auch ohne juristische Vorkenntnisse wird deutlich, das die Aufgabe des Sponsors i. S. des AMG weit über das Maß dessen hinausgeht, womit dieser Begriff im normalen Alltag in aller Regel assoziiert wird: Einem uneigennütigen Geldgeber.^[5, 27] In der Sprachregelung klinischer Studien kommt hierfür der Begriff des „Förderers“ neu ins Spiel.^[6, 36]

Während nach alter Fassung des AMG noch der Prüfarzt bzw. der Leiter der klinischen Prüfung für die klinische Prüfung verantwortlich war, geht der Auftritt als Sponsor im Rahmen klinischer Prüfungen mit einer beinahe globalen Übernahme von Verantwortlichkeiten einher. Weiterhin ist der Sponsor im Rahmen klinischer Prüfungen

bis auf wenige Ausnahmen auch die Institution welche im Außenverhältnis mit der BOB oder den Ethik-Kommissionen kommuniziert.^[35]

Entsprechend des 7. Artikels der Richtlinie 2005/28/EG darf der Sponsor aber durchaus seine Aufgaben entweder teilweise oder zur Gänze an Dritte delegieren. Nicht zuletzt hat dieser Umstand wegen der Komplexität des Antragsverfahrens nach der 12 AMG-Novelle zur vielfältigen Entstehung der CROs (Clinical Research Organisations) geführt. Es handelt sich dabei im weitesten Sinne um Firmen, welche im Auftrag die Pflichten des Sponsors im Rahmen der Antragstellung und weiteren Betreuung klinischer Prüfungen zu größten Teilen übernehmen.

Weiterhin wird verlangt, dass die klinische Prüfung eines Arzneimittels nur durchgeführt werden darf, wenn und solange „[...] ein Sponsor oder ein Vertreter des Sponsors vorhanden ist, der seinen Sitz in einem Mitgliedsstaat der Europäischen Union oder in einem anderen Vertragsstaat des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum hat, [...]“ (§ 40, Absatz 1, Punkt 1).

Prüfer: (AMG § 4, Abs. 24): *„[...]...ist in der Regel ein für die Durchführung der klinischen Prüfung bei Menschen in einer Prüfstelle verantwortlicher Arzt oder in begründeten Ausnahmefällen eine andere Person, deren Beruf aufgrund seiner wissenschaftlichen Anforderungen und der seine Ausübung voraussetzenden Erfahrungen in der Patientenbetreuung für die Durchführung von Forschungen am Menschen qualifiziert. Wird eine Prüfung in einer Prüfstelle von mehreren Prüfern vorgenommen, so ist der verantwortliche Leiter der Gruppe der Hauptprüfer. Wird eine Prüfung in mehreren Prüfstellen durchgeführt, wird vom Sponsor ein Prüfer als Leiter der klinischen Prüfung benannt.“*

Kommentar:

Der bei den Verhandlungen auf europäischer Ebene von deutscher Seite immer wieder geforderte „Arztvorbehalt“ konnte nicht durchgesetzt werden.^[30, 29] Dies bedeutet, dass neben der Ärzteschaft auch andere akademische Berufsgruppen wie Biologen, Physiker und Pharmazeuten aber auch Krankenschwestern und Pfleger die Qualifikation eines Prüfers erlangen könnten (Vgl. hierzu auch die Drucksache BT 15/2109, S. 30, § 40 Zu Absatz 1, Satz 3, Nr. 5). Allerdings stellt dieser Umstand in anderen europäischen Mitgliedsländern eine durchaus schon länger gängige Praxis dar^[30] (Vgl. hierzu den Begriff „Study Nurse“ sowie die vergangenen und aktuellen Entwicklungen zur Etablierung dieses in Deutschland noch immer weitgehend unbekannten Berufsbildes).^[20, 21] Die besonders von deutscher Seite geforderte Institution des Leiters der klinischen Prüfung (LKP) konnte indes beibehalten werden.^[30, 31]

Ethik-Kommission: (GCP-V § 3, Abs. 2c) „[...]...ist ein unabhängiges Gremium aus im Gesundheitswesen und in nichtmedizinischen Bereichen tätigen Personen, dessen Aufgabe es ist, den Schutz der Rechte, die Sicherheit und das Wohlergehen von betroffenen Personen [...] zu sichern und diesbezüglich Vertrauen der Öffentlichkeit zu schaffen, indem es unter anderem zu dem Prüfplan, der Eignung der Prüfer und der Angemessenheit der Einrichtungen sowie zu den Methoden, die zur Unterrichtung der betroffenen Personen und zur Erlangung ihrer Einwilligung nach Aufklärung benutzt werden und zu dem dabei verwendeten Informationsmaterial Stellung nimmt.“

1.4 Nicht-kommerzielle, Investigator-Initiated-Trials (IITs) im Spannungsfeld der 12. und 14. AMG-Novelle

Definition:

„Ist der Prüfarzt, also der Investigator, gleichzeitig Initiator der klinischen Prüfung, spricht man von Investigator-initiated Trials (IIT) bzw. Investigator-initiierten Studien. Dies bedeutet, dass der Arzt als Initiator einer IIT sowohl als Prüfarzt als auch als Sponsor (Investigator-Sponsor) auftritt und gemäß AMG und GCP-Verordnung sowie laut erlassener Verwaltungsvorschriften ^{1, 2, 31} für die Initiierung, Durchführung und den Abschluss der Studie verantwortlich ist.“

Kommentar:

Wichtigste Änderung für IITs war das neu eingeführte Antrags- und Genehmigungsverfahren bei den Bundesoberbehörden, dass im Vergleich zu der bereits vorhandenen und auch weiter notwendigen Anzeigepflicht bei den Länderbehörden nach § 67 AMG mit einem erheblich größeren Aufwand verbunden ist und sich gemäß der Richtlinie 2001/20/EG Artikel 1, Absatz 1 und 4 in Zukunft bei allen klinischen Prüfungen also auch IITs die mit Arzneimitteln an Menschen vorgenommen werden, greift. Ausnahme bildet lediglich die Gruppe so genannter nicht-interventioneller Prüfungen.

Als Reaktion auf die Veröffentlichung regte sich erheblicher Widerstand in den Reihen der klinischen Forscher: Neben vielen anderen Stimmen, welche das Ende für die von der pharmazeutischen Industrie unabhängigen klinischen Forschung prophezeiten, erhoben auch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) und die Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) ihre Stimmen: *„Für nicht-kommerzielle Arzneimittelstudien an Universitätskliniken bedeutet dies [...] mehr Verwaltung und höhere Kosten, die die medizinischen Fakultäten in Deutschland erheblich belasten.“* ^[53]

Tatsächlich schlossen in der Folge viele (Universitäts-) Kliniken aufgrund der durchaus vorhandenen Risiken die Übernahme von Sponsorfunktionen für angestellte Ärzte aus. Auch sind nur wenige Universitätskliniken dazu bereit, selbst als Sponsor aufzutreten.^[36]

Investigator Initiated Trials (IITs) in klinischen Studien befassen sich oft mit Themen, die für die pharmazeutische Industrie nur von geringem wirtschaftlichem Interesse sind, aber für die betroffenen Patienten unbestritten einen hohen Nutzen erwarten und erkennen lassen. So werden bisher offen gebliebene klinische Problemstellungen bearbeitet und Lösungsansätze für die oft schwierige Behandlung einzelner oder auch seltener Erkrankungen gesucht. Unabhängig von der im Vergleich zu den (Zulassungs-) Studien der pharmazeutischen Industrie bestehenden zahlenmäßig geringen Bedeutung kommt den IITs damit also eine besonders hohe wissenschaftliche Bedeutung zu. Eine große Gruppe bilden hierbei Therapieoptimierungsstudien (TOPS) besonders der Onkologie, in denen in vielen Fällen eine Kombination schon zugelassener Arzneimittel oder Verfahren getestet wird, meist allerdings in einer anderen als der zugelassenen Darreichungsform, in einem nicht zugelassenen Anwendungsgebiet oder zum Erhalt zusätzlicher Informationen über das zugelassene Arzneimittel.

Kommentar:

Beklagenswert ist, dass viele Forscher bei TOPS im Hinblick auf den nunmehr deutlich erhöhten administrativen Aufwand a priori von Projekten der klinischen Arzneimittelforschung Abstand nehmen (mussten)^[8], was ein kritisches mediales Echo seitens der engagierten Forscher nach sich gezogen hat.^[54]

Im Verhältnis zu von der pharmazeutischen Industrie initiierten und getragenen Studien würde die ausnahmslos strikte Anwendung des novellierten AMG und der GCP-V auf die Gruppe der IITs eine kaum mehr zu tragende Belastung bedeuten.

Nicht zuletzt deshalb fand dieser Umstand seine Berücksichtigung in der Richtlinie 2001/20/EG Absatz 14, in welcher unter anderem gefordert wird, dass den nicht kommerziellen klinischen Prüfungen, die von Forschern ohne Hilfe der pharmazeutischen Industrie durchgeführt werden, wegen des möglichen hohen Nutzens für die betroffenen Patienten besonders Rechnung zu tragen ist. In der aus der Richtlinie hervorgegangenen GCP-Verordnung (GCP-V) finden sich entgegenkommende Regelungen in den §§ 4 und 5. Weitere Vereinfachungen für den Fall der Verwendung von zugelassenen Arzneimitteln sind für die Antragstellung bei der zuständigen Bundesoberbehörde vorgesehen (§ 7 Absatz 5 GCP-V).

Auch den Universitätskliniken als häufigstem Ausgangspunkt nichtkommerzieller (Investigator-initiierten) Studien würden entsprechende Erleichterungen zustehen: Liegen die Voraussetzungen vor, besteht für diese Forschungseinrichtungen eine

Gebührenbefreiung gemäß § 8 Absatz 1 Verwaltungskostengesetz, was bedeutet, dass für die Bearbeitung der Unterlagen nach § 40 Absatz 1 AMG durch die Bundesoberbehörden keine Zahlungen zu entrichten sind, entsprechend dem Entwurf der 3. Bekanntmachung zur klinischen Prüfung von Arzneimitteln am Menschen vom Juli 2004.

Nichtsdestotrotz folgte auf die Umsetzung der Richtlinie 2001/20/EG mit Einführung der 12. AMG-Novelle ein starker Rückgang der Anträge von IITs vor BOB und Ethik-Kommissionen. ^[8] Die vielfach wiederholten Bedenken aus den Kreisen akademischer Forschung ^[53] berücksichtigend, wurden mit Einführung der 14. AMG-Novelle weitere Vereinfachungen für klinische Prüfungen mit nicht-industriellem Sponsor umgesetzt:

So werden bei Antragstellung bereits vorhandene Informationen zum Prüfpräparat für das IMPD (Investigational Medicinal Product Dossier) anerkannt, d. h. jede Studienzentrale kann die gängigen Produktinformationen für jede klinische Studie, in der das betreffende Arzneimittel eingesetzt wird, einreichen. Auf eine erneute Kennzeichnung kann bei Verwendung zugelassener Prüfpräparate als Handelsware verzichtet werden. Das Ab- und Umfüllen zugelassener Prüfpräparate oder das Ändern einer Kennzeichnung wird auch nicht mehr als Herstellungsprozess angesehen: Besonders wichtig zum Beispiel für die Universitäts- oder Krankenhausapothek: Sie benötigt für diesen Vorgang somit keine Herstellungserlaubnis mehr. Auch der Import von Prüfpräparaten aus dem Ausland hat sich vereinfacht: So ist zum Nachweis der ordnungsgemäßen Herstellung (GMP: Good Manufacturing Procedure) kein Einfuhrzertifikat mehr notwendig.

Einen besonders strittigen Punkt hat die 14. AMG-Novelle etwas verspätet über den Umweg des Krankenhausentgeltgesetzes (§ 8 Abs. 1 Satz 2) geregelt: Die Kosten für die stationäre Versorgung von Patienten innerhalb von klinischen Studien:

„Bei Patienten, die im Rahmen einer klinischen Studie behandelt werden, sind die Entgelte für allgemeine Krankenhausleistungen nach § 7 zu berechnen. Dies gilt auch bei klinischen Studien mit Arzneimitteln.“

Unabhängig von der Art der Abrechnung (z. B. über das Fallpauschalensystem) findet dieser Grundsatz Anwendung.

Kommentar:

Eine 13. AMG-Novelle gibt es natürlich auch. Sie beschäftigt sich allerdings ausnahmslos mit dem Tierarzneimittelrecht und soll hier keine Erläuterung erfahren.

2. Rechtliche Aspekte

2.1 Rechtliche Stellung der Ethik-Kommissionen

Nach der bis August 2004 geltenden Rechtslage konnte mit der klinischen Prüfung von Arzneimitteln am Menschen im Falle einer positiven Votierung durch eine Ethik-Kommission begonnen werden, wobei das Votum gemeinsam mit dem Prüfplan sowie entsprechenden Unterlagen über eine pharmakologisch –toxikologische Prüfung bei der zuständigen Bundesoberbehörde (BfArM, bzw. PEI) zur Prüfung durch selbige eingereicht werden musste, jedoch mit der Möglichkeit eines – gleichsam als Umgehungsprozess zu begreifenden - so genannten Ersatzverfahrens:

Konnte eine zustimmende Bewertung durch eine Ethik-Kommission nicht vorgelegt werden, so durfte in diesem Fall **dennoch** mit der Prüfung begonnen werden, sofern durch die prüfende Oberbehörde innerhalb von 60 Tagen kein Einspruch erhoben wurde. ^[11, 12] Hinzu traten die nach altem Recht bestehenden, latenten juristischen Zweifel am Rechtscharakter von Maßnahmen und Entscheidungen der Ethik-Kommissionen.

Das neue Recht hat die Stellung der Ethik-Kommission diesbezüglich erheblich gestärkt und etwaige Zweifel beseitigt: ^[18] In der Gesetzesbegründung der 12. AMG-Novelle entsprechend der BT-Drucksache 15/2109, S. 32 ^[1] wird aus dem bisherigen berufsrechtlichen Beratungsgremium für ärztliche Kammermitglieder eine staatliche Patientenschutzorganisation mit Behördencharakter, die bei Antragstellung durch nichtärztliche Sponsoren auch außerhalb ihrer Selbstverwaltungsangelegenheiten agieren soll. Entgegen der vorher üblichen Beratung der Kammermitglieder sind jetzt justitiable Verwaltungsakte innerhalb bestimmter Fristen zu erlassen. ^[1]

Bezogen auf § 42, Absatz 1 AMG, also die Votierung einer entsprechenden Vorlage handelt es sich nunmehr um einen Verwaltungsakt, begründet in dem Umstand, dass es sich dabei „[...]...um eine Einzelregelung eines öffentlich-rechtlichen Verhältnisses mit Außenwirkung handele [...]“, wie Erwin Deutsch mit Verweis auf § 35, S. 1, VwVfG ausführt. ^[10]

Demnach ist die Entscheidung der Ethik-Kommission **nicht mehr** durch die jeweils zuständige Bundesoberbehörde aufhebbar: Lehnt – beispielsweise bei multizentrischen Studien – die federführende Ethik-Kommission eine positive Votierung ab, bzw. ist eine Votierung aus anderen Gründen nicht möglich, so darf die klinische Prüfung **nicht durchgeführt** werden. Dabei ist es unerheblich, ob die BOB eine Genehmigung in gleicher Sache erteilt hat [§ 40, Absatz 1, Satz 2 AMG, n.F.]. Oder einfacher: Zu Beginn einer klinischen Studie müssen die Genehmigung der BOB **und** das positive Votum der

(federführenden) Ethik-Kommission vorliegen, entsprechend einem doppelten Billigungsvorbehalt.^[12]

Kommentar:

Kein Verwaltungsakt ohne die Möglichkeit des Widerspruchs: Durch den Rechtscharakter welche die Voten der Ethik-Kommission erlangt haben, stehen den Antragstellern demnach auch die dem Verwaltungsrecht und Verwaltungsverfahrenrecht immanenten Rechtsmittel zur Verfügung:

Damit wird allerdings auch eine Rechtsmittelbelehrung obligatorisch: Aus dem Fall einer ablehnenden - prinzipiell aber jeder - Entscheidung der Ethik-Kommission ist ein rechtlich belastbarer Verwaltungsakt geworden.^[10] Zur Verdeutlichung der Analogie mit alltäglicheren Entscheidungen verwaltungsrechtlichen Charakters sei beispielsweise auf den Bescheid über den Wohngeldantrag, oder die Feststellung einer Ordnungswidrigkeit verwiesen.

Entsprechend der neuen rechtlichen Situation ist der Antragsteller also in der Lage, eine ihm ungünstig erscheinende Entscheidung der Ethik-Kommission juristisch anzugreifen, wobei zum Beispiel neben Anfechtungsklage und Beschwerde auch der Weg der Feststellungsklage beschritten werden kann.^[10]

Durch die aufgezeigten neuen juristischen Instrumente potentieller Antragsteller erhöht sich allerdings auch das Haftungsrisiko der Ethik-Kommissionen, insbesondere durch Nichteinhaltung von Fristen oder – besonders im Fall einer negativen Bewertung – die fehlerhafte oder ungenügende Begründung derselben.

2.2 Bildung nach Landesrecht

Eine juristische Komplikation größeren Ausmaßes scheint besonders folgender Passus dargestellt zu haben: § 42, Absatz 1, Satz 1 AMG n.F.: *Die [...]...erforderliche zustimmende Bewertung der Ethik-Kommission ist vom Sponsor bei der nach **Landesrecht** gebildeten, für den Prüfer zuständigen unabhängigen Ethik-Kommission zu beantragen.* [...]

Die Konsequenzen aus juristischer Sicht waren weit reichend: Bis Dato waren öffentlich-rechtliche Ethik-Kommissionen entweder bei den Ärztekammern oder bei den Universitäten angesiedelt, wobei von Bildung nach Landesrecht keine Rede sein konnte.^[12] Trotz der langen Vorlaufzeit der Novelle wurden viele Bundesländer von dieser Tatsache anscheinend überrascht, was zu erheblichen Diskussionen im Bereich der Haftungsfragen führte:^[16] Wer übernimmt die Haftung gegenüber dem Antragsteller im

Falle einer schuldhaften Verzögerung oder Fehlentscheidung der jeweiligen Ethik-Kommission: Die Kommissionsmitglieder? Die Ärztekammer ? Die Universität? ^[47] Die Anerkennung der betroffenen Ethik-Kommissionen als solche nach neuem Recht wurde nicht von jedem Landesgesetzgeber wahrgenommen. Dies führte teilweise zu heftigen juristischen Verwicklungen der Träger der Kommissionen mit dem jeweiligen Bundesland. Gipfel war hier sicherlich die Klage der Ärztekammer Berlin vor dem hiesigen Verwaltungsgericht gegen das Land. ^[45] In Hessen wurde eine Haftungsfreistellung mit dem Land vereinbart, welche die Kammer als Träger der Kommission zumindest vor den größten Risiken schützt. Vorbildcharakter muss diesbezüglich dem Land Bremen bescheinigt werden. Dort gab es schon vor der 12. AMG-Novelle (seit 1996) eine entsprechend nach Landesrecht gebildete Ethik-Kommission welche sich mit Anträgen zur Prüfung von Arzneimitteln beschäftigte.

2.3 Situation der Ethik-Kommissionen in Mecklenburg-Vorpommern nach Einführung von 12. AMG-Novelle und GCP-V

Kommentar:

Die in Mecklenburg-Vorpommern ansässigen Ethik-Kommissionen wiesen im Vergleich zu anderen Bundesländern bis zur Neuregelung im Jahr 2007 folgende Besonderheit auf: Neben der gemeinsamen Organisation unter dem Dach der Landesärztekammer waren sie entsprechend ihrer Zuständigkeit in so genannte Spruchkörper aufgeteilt, wobei Spruchkörper I die der Landesärztekammer M-V direkt zugeordnete Ethik-Kommission, Spruchkörper II die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät Rostock und Spruchkörper III die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät Greifswald bezeichnete.

Entsprechend der rechtlichen Ausführungen haben sich Verfahren und bisheriger verwaltungsverfahrenrechtlicher Status der in Mecklenburg-Vorpommern unter dem Dach der Ärztekammer versammelten drei Spruchkörper der Ethik-Kommission hierdurch entscheidend verändert. In der Folge kam es neben organisatorischen Schwierigkeiten zu erheblichen Konsequenzen für die finanzielle Absicherung der einzelnen Kommissionen. Grund dieser haftungsrechtlichen Deckungslücke war die durch die Einführung der 12. AMG-Novelle und GCP-V erforderliche neue rechtlich-juristische Positionierung der Ethik-Kommissionen.

Die Ärztekammer Mecklenburg-Vorpommern befürchtete, für Verfahrensfehler, z. B. Nicht-Einhaltung von Fristen und ggf. mögliche inhaltliche Fehlbewertungen bzw.

unkorrekte Begründungen durch die angeschlossenen Ethik-Kommissionen in Haftung genommen werden zu können. Besonders wurde seitens der Landesärztekammer die Gefahr gesehen, dass Gelder, welche die Ärzteschaft in das Versorgungswerk der Ärztekammer Mecklenburg-Vorpommern eingezahlt hatten, zur Begleichung von Haftungsansprüchen herangezogen werden könnten. Aufgrund einer möglichen Gefährdung der Altersvorsorge ihrer Mitglieder forderte die Ärztekammer deshalb eine Neuregelung.

Durch die neu entstandene Situation – wobei offen bleibt, ob im Haftungsfall die Altersvorsorge der Ärzte hätte beigezogen werden können – wurde auch in Mecklenburg-Vorpommern nach Wegen gesucht, sowohl die Ärztekammer mit Ihrem angeschlossenen Versorgungswerk als auch die Ethik-Kommissionen in Fragen der Haftung abzusichern.

Allerdings kam es analog den Verzögerungen in vielen anderen Bundesländern erst mit erheblicher Verspätung zu entsprechenden Lösungsansätzen.

Einen Meilenstein bildete hierbei der Gesetzentwurf der Landesregierung Mecklenburg-Vorpommern zum „Entwurf eines Zweiten Gesetzes zur Änderung des Gesetzes über den Öffentlichen Gesundheitsdienst“, ^[52] welches sich in seiner Begründung ausführlich mit den bereits geschilderten Problemen und hierbei besonders mit der Lösung der haftungsrechtlichen Belange befasste und im Entwurf vom 23.03.2006 für die Beschlussvorlage für den Landtag Mecklenburg-Vorpommern folgende Regelungen vorsah:

Die Bildung der universitären Ethik-Kommissionen in Rostock und Greifswald sollten nun nicht mehr auf der Grundlage des § 7 Heilberufsgesetz bei der Ärztekammer stattfinden, sondern auf Basis des neu eingeführten § 16a ÖGDG bei den medizinischen Fakultäten der Universitäten.

Hintergrund für diesen Vorschlag war die Zuordnung zur jeweiligen Universität als Landeseinrichtung, um so die Haftung auf das Land Mecklenburg-Vorpommern zu übertragen. Unbesehen dieser Regelung wurden jedoch die Universitäten Rostock und Greifswald zusätzlich verpflichtet, ihr Haftungsrisiko bis zu einer Höhe von insgesamt 10 Millionen Euro gemeinsam über eine Haftpflichtversicherung abzudecken, entsprechend dem Haftungsüberleitungsvertrag, welcher die Haftungsrisiken der Kommissionen in der Übergangszeit von Einführung der 12. AMG-Novelle bis zu einer endgültigen, landesrechtlichen Lösung begrenzen sollte.

Kommentar:

Grund dieser zusätzlichen Deckelung war dem Anschein nach die bestehende Unsicherheit aufgrund fehlender Präzedenzfälle. Die Argumentationskette des Gesetzentwurfes jedenfalls weist auf das Fehlen von Haftungsfällen nach alter Rechtslage sowie die daraus

resultierende fehlende Erfahrung hinsichtlich eventueller Haftungshöhen hin: Haftungsfälle auch nach alter Rechtslage sind nicht bekannt und somit auch mögliche Haftungshöhen und daraus entstehende Forderungen. Die Wahrscheinlichkeit, inwieweit mit einem Haftungsfall gerechnet werden muss, kann aus diesen Gründen ebenfalls kaum eingeschätzt werden.

Da auch nach Abschluss der klinischen Prüfung vor In-Verkehr-Bringen eines neuen Arzneimittels noch eine Zulassung bei der jeweiligen BOB beantragt werden muss, deren Genehmigung ebenfalls viel Zeit benötigt, ist auch nicht absehbar, ob durch den Sponsor überhaupt nachweisbar ist, dass zum Beispiel durch Fristversäumnis bei der Bewertung der klinischen Prüfung das Arzneimittel später als geplant auf den Markt gekommen ist und dadurch Wettbewerbsnachteile verursacht worden sind.

Ein Haftungsrisiko ist demnach äußerst gering.

Der vormalige Spruchkörper I, also die der Ärztekammer Mecklenburg-Vorpommern direkt zugeordnete Ethik-Kommission sollte laut Entwurf in Zukunft keine weiteren Studien nach AMG behandeln, womit die bereits skizzierte Haftungsproblematik der Ärztekammer, dem angeschlossenen Versorgungswerk und der darin einzahlenden Mitglieder ebenfalls gelöst wurde.

Eine Vereinigung der beiden universitären Spruchkörper Greifswald und Rostock wurde mit Einbringung dieser Gesetzesvorlage aus guten Gründen ausgeschlossen: Zusätzliche Absprachen, weite Wege in Vorbereitung der Ethik-Kommissionssitzungen und geringere Kenntnisse über Prüfer und Prüforte wären Folge einer Zusammenlegung gewesen.^[52]

Um den Vorgaben nach § 42 Abs. 1 Satz 3 des AMG vollends nachzukommen, wurde bei dieser Gelegenheit das Nähere zu Bildung, Zusammensetzung und Finanzierung der Ethik-Kommissionen durch Landesrecht mit Verweis auf die entsprechend anzupassenden Satzungen der drei Ethik-Kommissionen ebenfalls in das ÖGDG implementiert. Der Gesetzentwurf wurde mit Bitte um Herbeiführung der Beschlussfassung am 21.03.2006 an die Landtagspräsidentin übergeben und trat nach Annahme des Landtages Mecklenburg-Vorpommern und Verkündung im GVOBl zum 01.01.2007 in Kraft.

Aufgrund des zusammenfassenden Charakters und der Wichtigkeit für die Arbeit der Ethik-Kommissionen in Mecklenburg-Vorpommern soll der neu eingefügte § 16a des ÖGDG welcher alle beschriebenen Änderungen vereint, an dieser Stelle wiedergegeben werden:

§ 16a, Ethik-Kommissionen

„(1) Zur Erfüllung der durch Arzneimittelrecht den Ethik-Kommissionen zugewiesenen Aufgaben werden an den medizinischen Fakultäten der Universitäten Greifswald und Rostock Ethik-Kommissionen gebildet.

(2) Die Ethik-Kommission Rostock ist zuständig für Prüfer, die Mitarbeiter der Universität Rostock oder eines ihrer Lehrkrankenhäuser sind. Sie ist auch zuständig für Prüfer, die in einer Prüfstelle in den Landkreisen Bad Doberan, Güstrow, Ludwigslust, Müritz, Nordwestmecklenburg, Parchim oder in den kreisfreien Städten Rostock, Wismar, Schwerin tätig sind.

(3) Die Ethik-Kommission Greifswald ist zuständig für Prüfer, die Mitarbeiter der Universität Greifswald oder eines ihrer Lehrkrankenhäuser sind. Sie ist auch zuständig für Prüfer, die in einer Prüfstelle in den Landkreisen Demmin, Mecklenburg-Strelitz, Nordvorpommern, Ostvorpommern, Rügen, Uecker-Randow oder in den kreisfreien Städten Greifswald, Stralsund und Neubrandenburg tätig sind.

(4) Die Ethik-Kommissionen sind interdisziplinär und ausreichend zu besetzen. In jede Ethik-Kommission sind zwei Mitglieder der Ethik-Kommission der Ärztekammer auf deren Vorschlag zu benennen.

(5) Das Nähere zur Bildung, Zusammensetzung und Finanzierung der Ethik-Kommissionen wird durch die Universitäten durch Satzung geregelt. Diese bedürfen der Genehmigung durch das Sozialministerium im Einvernehmen mit dem Ministerium für Bildung, Wissenschaft und Kultur. In der Satzung ist insbesondere zu regeln:

- 1. Anzahl und Zusammensetzung der Mitglieder,*
- 2. das Verfahren zur Berufung der Mitglieder,*
- 3. die Anforderungen an die Sachkunde, die Unabhängigkeit und Pflichten der Mitglieder,*
- 4. das Verfahren zur Durchführung der Tätigkeiten, soweit nicht gesetzlich vorgegeben,*
- 5. die Geschäftsführung,*
- 6. die Aufgaben des Vorsitzenden,*
- 7. die Erhebung von kostendeckenden Gebühren zur Deckung der durch die Einrichtung und Tätigkeit der Ethik-Kommissionen anfallenden Kosten,*
- 8. die Entschädigung der Mitglieder,*
- 9. die Veröffentlichung der Beschlüsse,*
- 10. die Anerkennung der Voten anderer öffentlich-rechtlicher Ethik-Kommissionen.*

(6) Die Ethik-Kommissionen der Universitäten Rostock und Greifswald versichern gemeinsam das Haftungsrisiko aus den Aufgaben nach Absatz 1 durch Abschluss einer Haftpflichtversicherung über eine Haftungssumme in Höhe von zehn Millionen Euro. Der Abschluss und der Bestand der Versicherung ist gegenüber dem Ministerium für Bildung, Wissenschaft und Kultur nachzuweisen. “

3. Änderungen bei Antragstellung und Begutachtung

3.1 Einführung verbindlicher Fristen

Vorrangiges Ziel der forschenden Pharma-Industrie vor allem in ihrer Rolle als Sponsor und Initiator klinischer Arzneimittelstudien war im Rahmen der Konsensfindung zur Erstellung der Richtlinie 2001/20/EG neben der allgemeinen Vereinheitlichung der Antragstellung die Einführung verbindlicher Fristen für Prüfung und Bearbeitung der entsprechenden Anträge mit dem Ziel, größere Rechts- und damit Planungssicherheit als bisher zu erreichen. Eine aus unternehmerischer Sicht nachvollziehbare und verständliche Argumentation.^[37]

Kommentar:

Das hierbei als Nebeneffekt sowohl Umfang als auch Qualität der Begutachtung durch die Ethik-Kommissionen alleine aufgrund der Masse der zu sichtenden Unterlagen sowie der engen zeitlichen Vorgaben bei kaum veränderten personellen Strukturen durchaus auf der Strecke bleiben könnten, war und ist ein äußerst umstrittenes Thema innerhalb des Arbeitskreises der medizinischen Ethik-Kommissionen.

Die mit Einführung der GCP-V gesetzten zeitlichen Vorgaben, in denen die Bearbeitung und Votierung durch die Ethik-Kommissionen stattfinden soll, erhielten eine eng gestaffelte Fristenlösung, abgesehen von geringen Abweichungen analog dem Genehmigungsverfahren der BOB (je nach Antrag BfArM oder PEI) welches im Folgenden ausführlich dargestellt werden soll. An dieser Stelle soll nochmals der doppelte Billigungsvorbehalt erwähnt werden, also die unbedingte Vorraussetzung sowohl des positiven Votums der (federführenden) Ethik-Kommission als auch die Genehmigung der zuständigen BOB.

Für multizentrische klinische Prüfungen ergibt sich vor den Ethik-Kommissionen folgendes Bild:

Ausgehend von **mehreren** Prüfzentren die sich im Zuständigkeitsbereich **verschiedener** Ethik-Kommissionen befinden, obliegt die Zuständigkeit und Verantwortlichkeit der Bearbeitung des eingereichten Antrages im Bereich derjenigen Ethik-Kommission, in deren Verantwortungsbereich sich das Prüfzentrum des Leiters der klinischen Prüfung befindet bzw. dieser die (berufsrechtlich) geforderte Beratung zu einem entsprechenden Vorhaben einholen muss. [§ 42 Abs. 1 Satz 2 AMG n. F.]. Hierfür gebräuchlich ist der Begriff der „federführenden Ethik-Kommission“ – im weiteren FEK genannt – der in aktuellem Schrifttum häufig durch den Anglizismus „Masterkommission“ ersetzt wird.

Andere Prüfstellen/ -zentren werden von den beteiligten Ethik-Kommissionen – im weiteren BEK genannt – begutachtet woraus sich eine klare Aufgabenteilung zwischen BEK und FEK ergibt:

Während die BEK sich in der Hauptsache mit der Eignung der in Ihrem Bereich liegenden Prüfzentren beschäftigt (zum Beispiel mit der Qualifikation der Prüfer, der Angemessenheit der Prüfstelle u. a. in räumlicher oder technischer Hinsicht), obliegt der FEK die eigentliche, formale und inhaltliche Bewertung des Antrages.

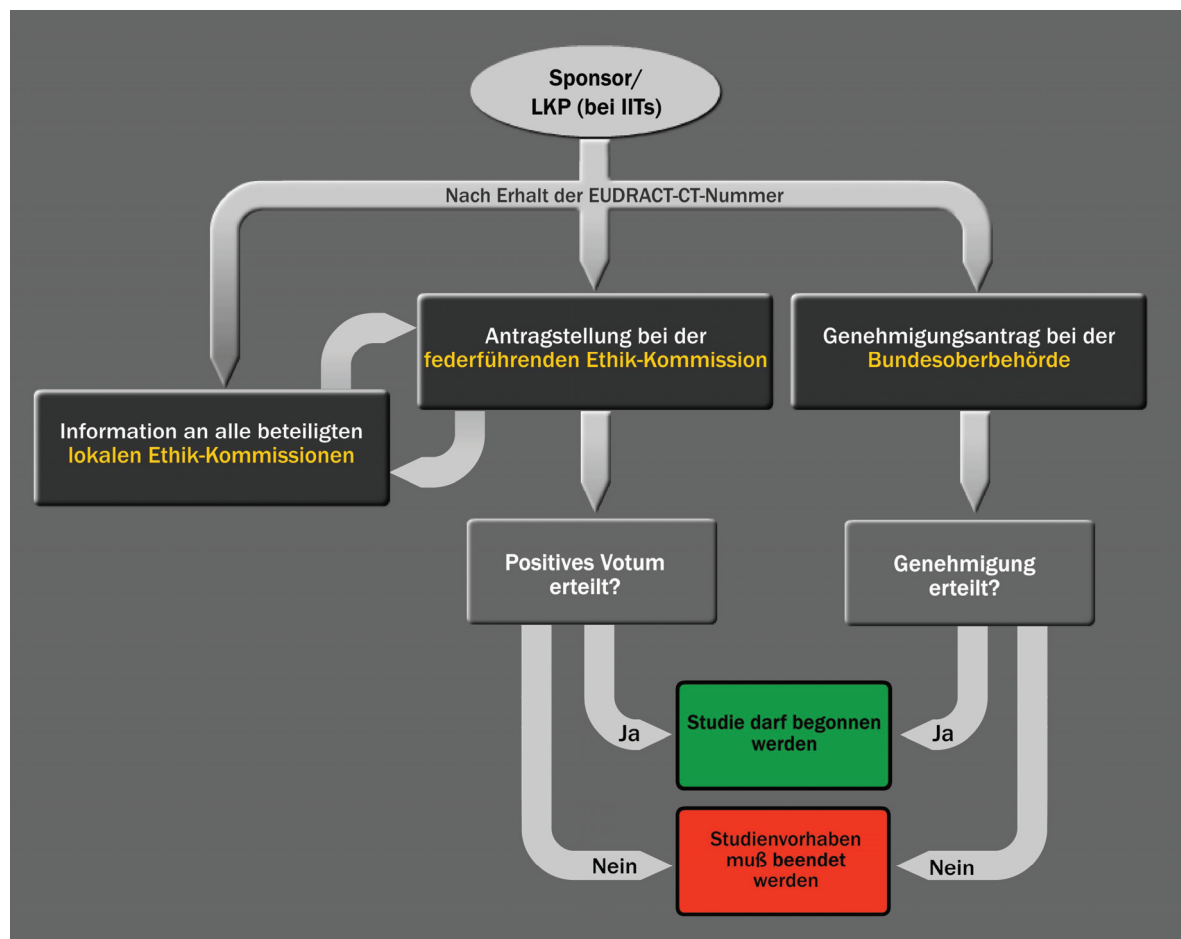


Abbildung 1: Allgemeiner Verfahrensablauf nach der 12. AMG-Novelle

Trotz der Aufgabenteilung herrscht jedoch keine strikte Trennung: So stellt § 8 Absatz 5 GCP-V klar, dass die FEK den Antrag im Benehmen mit den BEK bewerten soll, um in übergeordneten Aspekten des zu behandelnden Antrages Einigkeit zu erzielen. So können BEKs der FEK durchaus kritische Stellungnahmen zukommen lassen – beispielsweise im Falle von hartnäckigen Zweifeln an Studiendesign oder -planung, Mängeln der Probandenversicherung, der Einwilligungserklärung, oder des biometrischen Ansatzes. Inwieweit Eingaben der BEKs in die inhaltliche Prüfung einbezogen werden, bleibt aber letztlich die Entscheidung der FEK. Im umgekehrten (Binnen-) Verhältnis ist die FEK

jedoch an die Bewertung der Prüfstelle durch die BEK gebunden. Stellt eine der BEKs die Eignung eines Prüfzentrums in Frage, kann dies durch die FEK nicht revidiert werden.

Der Antragsteller bzw. Sponsor (oder ein in seinem Auftrag handelnder Dritter) kommuniziert während des Beratungsverfahrens bezüglich inhaltlicher Fragen nur noch mit der federführenden Ethik-Kommission. Ausnahmen hiervon sollten nur gemacht werden, wenn beispielsweise Angaben zu der Qualifikation eines Prüfzentrums fehlen. In einem solchen Fall sollte die verantwortliche BEK die ausstehenden Informationen ohne Umwege beim Antragsteller nachfordern.

Im Rückblick auf die zum Teil auseinanderstrebenden Meinungen bezüglich der Aussagekraft der verschiedenen Voten ^[28] bei multizentrischen Studien vor 12. AMG-Novelle bedeutet diese Neuordnung einen deutlichen Fortschritt sowohl für die Ethik-Kommissionen als auch für die Antragsteller.

3.2 Die formale Prüfung und ihre Fristen

Gemäß den Vorgaben durch § 8 Absatz 1 GCP-V „Bewertung durch die Ethik-Kommission“ ergeben sich für die zeitgerechte Bearbeitung folgende Fristen:

10-Tages-Frist

Nach Eingang eines entsprechenden Antrages (zur klinischen Prüfung von Arzneimitteln am Menschen) hat die FEK zehn Tage Zeit, den Antrag auf formale Vollständigkeit zu prüfen.

Wird formale Vollständigkeit als gegeben angesehen, obliegt es der FEK, sowohl den Antragsteller als auch die BEKs über den Beginn der 60-Tages-Frist zu informieren. Hierbei gilt es zur Vermeidung unangenehmer Überraschungen darauf zu achten, dass der Beginn der 60-Tages-Frist auf den Tag der Ersteinreichung bzw. des Antragseinganges festgesetzt wird.

14-Tages-Frist (Nachreichungsfrist)

Werden formale Mängel festgestellt (unvollständige oder teilweise fehlende Unterlagen), wird der Antragsteller – ebenfalls durch die FEK – unter genauer Angabe der Mängel entsprechend in Kenntnis gesetzt. Dieser hat daraufhin weitere vierzehn Tage Zeit, die Mängel entsprechend den Angaben der FEK zu korrigieren bzw. die fehlenden Unterlagen nachzureichen. Erfolgt innerhalb der 14-Tages Frist kein Eingang der entsprechenden Unterlagen oder keine Reaktion des Antragstellers, kann die FEK schon zu diesem äußerst frühen Zeitpunkt ein positives Votum für das eingereichte Vorhaben versagen. Erwähnenswert ist sicherlich der Umstand, dass diese Frist auf formlosen Antrag hin verlängert werden kann.

3.3 Die inhaltliche Prüfung und ihre Fristen

60-Tages-Frist

Während die zehn- bzw. zusätzlich die vierzehntägige Frist der formalen Prüfung des Antrages dient, entspricht die 60-Tages-Frist der inhaltlichen Prüfung des Antrages.

Innerhalb dieses Zeitraumes muss die FEK sowohl dem Antragsteller als auch der zuständigen BOB eine mit Gründen versehene Bewertung (Votum) vorlegen. Entsprechend der oben skizzierten Aufgabenteilung haben die BEKs im Gegensatz zur FEK nur eine Frist von 30 Tagen (Fristbeginn entspricht dem Eingang des Antrages), um dieser sowie dem Antragsteller gegenüber die Eignung bzw. Ungeeignetheit der zu begutachtenden Prüfstelle anzuzeigen.

Von dieser 60-Tagesfrist kann in bestimmten Fällen allerdings abgewichen werden:

So geben die Absätze 3 und 4 des § 8 GCP-V Auskunft über abweichende Zeitschemata in folgenden Fällen:

- Monozentrische Prüfungen: hier beläuft sich die Frist für die inhaltliche Prüfung auf 30 Tage.
- Bei klinischen Prüfungen der Phase I, die als Teil eines mehrere klinische Prüfungen umfassenden Entwicklungsprogramms auf einer von dieser Ethik-Kommission zustimmend bewerteten klinischen Prüfung desselben Entwicklungsprogramms aufbaut, verkürzt sich die Frist auf 14 Tage [...].
- Finden klinische Prüfungen unter dem Einsatz von somatischen Zelltherapeutika statt oder mit Arzneimitteln welche gentechnisch veränderte Organismen enthalten, beträgt die Frist 90 Tage.
- Für den Fall, dass die Ethik-Kommission Sachverständige hinzuzieht oder Gutachten anfordert, verlängert sich die Frist gar auf 180 Tage.
- Sollte die klinische Prüfung den Einsatz xenogener Zelltherapeutika beinhalten, gibt die GCP-V überhaupt keine Frist vor.

Für noch folgende Erläuterungen sei aber wieder auf die 60-Tages-Frist verwiesen.

Eine Besonderheit stellt in diesem Zusammenhang die Fristhemmung bei Mängelrüge dar: Für den Fall, dass die FEK im Rahmen der Bewertung zusätzliche Informationen vom Antragsteller fordert (diese Möglichkeit besteht allerdings nur ein einziges Mal), wird die Frist bis zum Eingang derselben gehemmt, wobei die Hemmung mit Ablauf des Tages beginnt, an dem diese Anforderung von der Ethik-Kommission abgesendet wurde. In der Praxis wird diese Konstellation auch „Clock-Stop“ genannt.

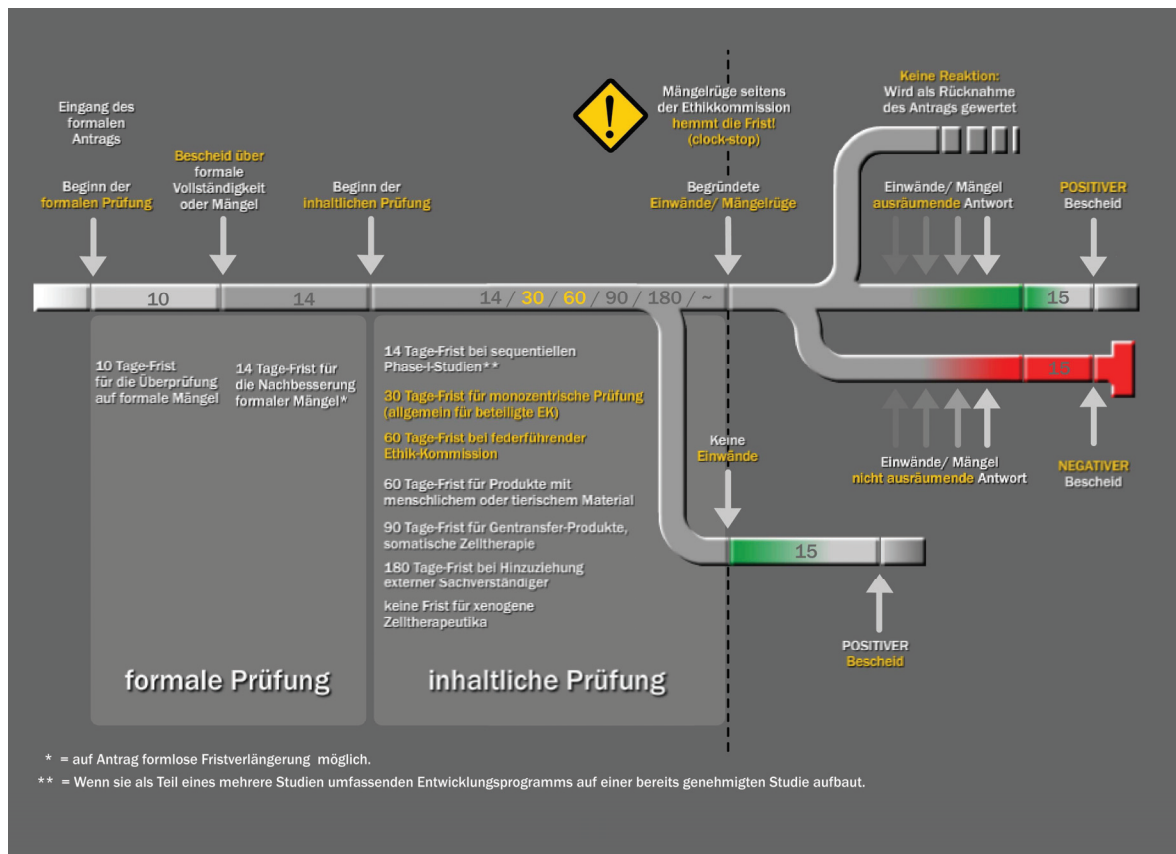


Abbildung 2: Fristen des Antragsverfahrens vor der Ethik-Kommission

Auf den ersten Blick scheint dieses Verfahren dem Antragsteller oder Sponsor gegenüber sehr entgegen zu kommen, vor allem in Anbetracht der Tatsache, dass die Kommissionen gehalten sind, ob der Einmaligkeit der Nachforderung dem Sponsor klare und unmissverständliche Hinweise - eventuell sogar mit Formulierungshilfen versehen – an die Hand zu reichen. Gleichzeitig stellt dies aber auch einen der sehr kritischen Momente dar, da in strenger Auslegung der GCP-V auch der Antragsteller – ebenso wie die Ethik-Kommission in Bezug auf Nachforderungen von Informationen – nur ein einziges Mal die Möglichkeit hat, inhaltliche Mängel zu korrigieren. Gelingt ihm dies nicht, kann die Kommission unter Angabe der entsprechenden Mängel eine zustimmende Bewertung versagen.

Bei inhaltlichen Unklarheiten oder Unstimmigkeiten des geplanten Vorhabens kann die zuständige Ethik-Kommission dem Sponsor die Möglichkeit einräumen, diese im Rahmen einer persönlichen Anhörung zu klären. Diese – weder in der GCP-V noch im AMG verankerte – Alternative sollte genutzt werden.

Haben sich keine inhaltlichen Mängel ergeben bzw. wurden diese seitens des Antragstellers erfolgreich behoben, ist die FEK gehalten, innerhalb der 60-Tages-Frist ein Votum zu erstellen und dieses sowohl dem Sponsor als auch der zuständigen BOB zukommen zu lassen.

3.4 Einzureichende Unterlagen nach GCP-V und AMG im Überblick

Bezüglich der formalen Vollständigkeit haben sich die Anforderungen an den Sponsor vervielfacht. Waren Menge und Umfang der Papiere vor der Novellierung noch überschaubar, hat sich die Zahl der beizustellenden Unterlagen mit Einführung der 12. AMG-Novelle und dem Erlass der GCP-V auf mehr als 30 Positionen erhöht: Ausgehend von der simultanen Antragstellung bei BOB und Ethik-Kommission welche in beiden Fällen die Vorlage von 15 Informationseinheiten umfasst, erfordert die Antragstellung bei der Ethik-Kommission die Einreichung weiterer 19 Informationseinheiten. Aufgrund der Unabdingbarkeit im Rahmen der Votierung bei den Ethik-Kommissionen als auch im Genehmigungsverfahren vor der BOB, sollen diese Punkte eine ungekürzte Auflistung erfahren.

3.5 Basisdokumentation bei Bundesoberbehörde und Ethik-Kommission

1. Kopie des Bestätigungsschreibens für die von der Europäischen Datenbank vergebene Eudra-CT-Nummer des Prüfplans.
2. Ein vom Sponsor oder seinem Vertreter unterzeichnetes Begleitschreiben in deutscher Sprache, das die Eudra-CT-Nummer, den Prüfplancode des Sponsors und den Titel der klinischen Prüfung angibt, Besonderheiten der klinischen Prüfung hervorhebt und auf die Fundstellen der korrespondierenden Informationen in den weiteren Unterlagen hinweist („Covering Letter“).
3. Ein vom Hauptprüfer oder vom Leiter der klinischen Prüfung sowie vom Sponsor bzw. seinem Vertreter unterzeichneter Prüfplan unter Angabe des vollständigen Titels und des Arbeitstitels der klinischen Prüfung, der Eudra-CT-Nummer, des Prüfplancodes des Sponsors, der jeweiligen Version und des Datums.
4. Name oder Firma und Anschrift des Sponsors und wenn vorhanden, diejenige seines in der EU oder in einem Vertragsstaat des Abkommens über den EWR niedergelassenen Vertreters.
5. Namen und Anschrift der Einrichtungen, die als Prüfstelle oder Prüflabor in die klinische Prüfung eingebunden sind, sowie die des Hauptprüfers und des Leiters der klinischen Prüfung.
6. Angabe der Berufe von Prüfern, die nicht Arzt sind, der wissenschaftlichen Anforderungen des jeweiligen Berufs und der seine Ausübung voraussetzenden

Erfahrungen in der Patientenbetreuung sowie eine Darlegung, dass der jeweilige Beruf für die Durchführung von Forschungen am Menschen qualifiziert, dazu eine weitere Darlegung der besonderen Gegebenheiten der klinischen Prüfung, die die Prüfertätigkeit eines Angehörigen des jeweils fraglichen Berufes rechtfertigen.

7. Prüferinformation (oder „Investigators Brochure“).
8. Bezeichnung und Charakterisierung der Prüfpräparate und Ihrer Wirkstoffe.
9. Erläuterung zum Gegenstand der klinischen Prüfung und ihrer Ziele.
10. Anzahl, Alter und Geschlecht der betroffenen Personen (Probanden).
11. Erläuterung der Kriterien für die Auswahl der betroffenen Personen (Probanden) sowie der hierzu zu Grunde gelegten statistischen Erwägungen.
12. Begründung dafür, dass die gewählte Geschlechterverteilung in der Gruppe der betroffenen Personen zur Feststellung möglicher geschlechtsspezifischer Unterschiede bei der Wirksamkeit oder Unbedenklichkeit des geprüften Arzneimittels angemessen ist.
13. Plan für eine (eventuelle) Weiterbehandlung und medizinische Betreuung der betroffenen Personen nach dem Ende der klinischen Prüfung.
14. Mit Gründen versehene Angabe über ablehnende Bewertungen durch zuständige Ethik-Kommissionen anderer Mitgliedsstaaten der EU bzw. anderer Vertragsstaaten des Abkommens über den EWR sowie Versagungen beantragter Genehmigungen durch zuständige Behörden der EU oder Vertragsstaaten des Abkommens über den EWR. Soweit zustimmende Bewertungen einer Ethik-Kommission oder eine Genehmigung durch eine zuständige Behörde mit Auflagen versehen worden sind, sind diese ebenfalls anzuzeigen.
15. Bestätigung, dass die betroffene Person über die Weitergabe ihrer (pseudonymisierten) Daten im Rahmen der Dokumentations- und Mitteilungspflichten nach § 12 und § 13 GCP-V an die dort genannten Empfänger aufgeklärt werden, wobei diese eine Erklärung enthalten muss, dass betroffene Personen, die der Weitergabe nicht zustimmen, nicht in die klinische Prüfung eingeschlossen werden.

3.6 Zusatzdokumentation bei Antragstellung vor der Ethik-Kommission

Bei Vorlage eines entsprechenden Vorhabens bei der Ethik-Kommission sind **zusätzlich** folgende Informationen und Unterlagen beizubringen:

1. Erläuterung über die Bedeutung der klinischen Prüfung.

2. Bewertung und Abwägung der vorhersehbaren Risiken und Nachteile der klinischen Prüfung gegenüber dem erwarteten Nutzen für die betroffenen Personen und zukünftig erkrankte Personen.
3. Rechtfertigung für eine (eventuelle) Einbeziehung von Personen nach § 40 Absatz 4 und § 41 Absatz 2 und 3 AMG n. F. in die klinische Prüfung.
4. Erklärung zur Einbeziehung möglicherweise vom Sponsor oder Prüfer abhängiger Personen.
5. Angaben zur Finanzierung der klinischen Prüfung.
6. Lebensläufe oder andere geeignete Qualifikationsnachweise der Prüfer.
7. Angaben zu möglichen wirtschaftlichen und anderen Interessen der Prüfer im Zusammenhang mit den Prüfpräparaten.
8. Angaben zur Eignung der Prüfstelle, insbesondere zur Angemessenheit der dort vorhandenen Mittel und Einrichtungen sowie des zur Durchführung der klinischen Prüfung zur Verfügung stehenden Personals und zu Erfahrungen in der Durchführung ähnlicher klinischer Prüfungen.
9. Informationen und Unterlagen, die die betroffenen Personen erhalten, in deutscher Sprache sowie eine Darstellung des Verfahrens der Einwilligung nach Aufklärung.
10. Beschreibung der vorgesehenen Untersuchungsmethoden und eventuelle Abweichungen von den in der medizinischen Praxis üblichen Untersuchungen.
11. Beschreibung der vorgesehenen Verfahrensweise, mit der verhindert werden soll, dass betroffene Personen gleichzeitig an anderen klinischen Prüfungen oder Forschungsprojekten teilnehmen oder vor Ablauf einer erforderlichen Karenzzeit an der klinischen Prüfung teilnehmen.
12. Beschreibung, wie der Gesundheitszustand betroffener Personen dokumentiert werden soll.
13. Nachweis einer Versicherung nach § 40 Absatz 1 Satz 3 Nr. 8 und Absatz 3 AMG n. F.
14. Informationen bezüglich getroffener Vereinbarungen über die Vergütung der Prüfer und der Entschädigung der betroffenen Personen.
15. Erklärung zur Einhaltung des Datenschutzes.
16. Bestandsaufnahme aller wesentlichen Elemente der zwischen dem Sponsor und der Prüfstelle vorgesehenen Verträge.
17. Angabe der Kriterien die zum Aussetzen oder der vorzeitigen Beendigung der klinischen Prüfung führen.
18. Bei multizentrischen Prüfungen die im Geltungsbereich des AMG in mehr als einer Prüfstelle erfolgen, eine Liste der Bezeichnungen und Anschriften der BEK.
19. Zusammenfassung der wesentlichen Inhalte des Prüfplans in deutscher Sprache, wenn der Prüfplan nach Absatz 2 Nr. 3 in englischer Sprache vorgelegt wird.

Kommentar:

Naturgemäß kann der Schutz der Probanden und die Qualität der klinischen Studie nicht von der Anzahl der teilnehmenden Prüfzentren abhängig gemacht werden.

Einzig im Bereich der Fristen ergeben sich wie erwähnt zeitliche Vorteile bei den Bearbeitungsfristen durch die (federführende) Ethik-Kommission, welche ihre Stellungnahme in diesem Fall binnen 30 Tagen erstellen muss. Ein Umstand, von dem besonders die oft monozentrisch stattfindenden IITs mit Ihren praxisbezogenen Fragestellungen profitieren können.

3.7 Zusatzdokumentation bei Antragstellung vor der Bundesoberbehörde

Das Genehmigungsverfahren bei der BOB verlangt neben der 15 Punkte umfassenden Basisdokumentation zwingend die Vorlage folgender Informationseinheiten:

1. Ein Dossier zum Prüfpräparat das Unterlagen enthalten muss über:
 - Qualität und Herstellung
 - Pharmakologisch-toxikologische Prüfungen
 - Vorgesehene Kennzeichnung
 - Herstellungserlaubnis
 - Einfuhrerlaubnis
 - Ergebnisse von bisher durchgeführten klinischen Prüfungen sowie weitere bekannt gewordene klinische Erkenntnisse.
 - Zusammenfassende Nutzen-Risiko-Bewertung.

Bezüglich des Dossiers zum Prüfpräparat erlaubt die GCP-V für folgende Konstellationen aber einige Erleichterungen (§ 7 Absatz 5 GCP-V):

Handelt es sich bei dem Prüfpräparat beispielsweise um ein Arzneimittel, welches bereits in einem Mitgliedsstaat der EU zugelassen ist bzw. für das die Kommission der EG oder der Rat der EU eine Genehmigung für das Inverkehrbringen erteilt hat und das Präparat in der klinischen Prüfung gemäß der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) angewendet werden soll, vermerkt die GCP-V, dass anstelle des o. g. Dossiers eine Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) vorgelegt werden kann. Für die Fälle, in welchen das zugelassene Arzneimittel abweichend von der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) angewendet werden soll und es sich dabei ausschließlich um eine Abweichung vom zugelassenen Anwendungsgebiet handelt, sind in der Regel keine zusätzlichen Daten zu Qualität, zu Ergebnissen der pharmakologisch-toxikologischen Prüfungen oder zu klinischen Ergebnissen vorzulegen. Ergeben

sich abgesehen vom Anwendungsgebiet zusätzliche Abweichungen fordert die GCP-V weitergehende Informationen zur SmPC ein.

Ist das Prüfpräparat Gegenstand einer dem Sponsor durch die zuständige BOB bereits genehmigten Prüfung, kann der Sponsor auf die im Rahmen des vorhergehenden Genehmigungsverfahrens vorgelegten Unterlagen zum Prüfpräparat Bezug nehmen. Liegen dem Sponsor weitere Ergebnisse zu Qualität und Herstellung, zu pharmakologisch-toxikologischen Prüfungen oder klinische Ergebnisse vor, welche nicht Bestandteil der in Bezug genommenen Unterlagen sind, hat er diese vorzulegen. Ist das Prüfpräparat ein Placebo, beschränkt sich der Inhalt des Dossiers zum Prüfpräparat auf die Angaben nach § 7 Absatz 4 Nr. 1 Buchstabe a der GCP-V, womit gemeint ist, das in diesem Fall nur Unterlagen über Qualität und Herstellung vorzulegen sind.

2. Den Nachweis einer Versicherung nach § 40 Absatz 1 Satz 3 Nr. 8 und Absatz 3 AMG n. F., soweit es sich bei dem Prüfpräparat um ein xenogenes Zelltherapeutikum handelt.
3. Für Prüfpräparate die aus gentechnisch veränderten Organismen oder aus einer Kombination von gentechnisch veränderten Organismen bestehen oder solche enthalten [...] Eine Darlegung und Bewertung der Risiken für die Gesundheit nicht betroffener Personen und die Umwelt sowie eine Darlegung der vorgesehenen Vorkehrungen [...] weiterhin Informationen über die Bedingungen der klinischen Prüfung über die den gentechnisch veränderten Organismus möglicherweise aufnehmende Umwelt, Informationen über die Wechselwirkungen zwischen dem gentechnisch veränderten Organismus und der Umwelt, ein Beobachtungsplan zur Ermittlung der Auswirkungen auf die Gesundheit nicht betroffener Personen und die Umwelt, eine Beschreibung der geplanten Überwachungsmaßnahmen und Angaben über entstehende Reststoffe und Ihre Behandlung sowie über Notfallpläne. [...] Die GCP-V räumt dem Sponsor hier allerdings auch die Möglichkeit ein, auf Unterlagen Bezug zu nehmen die in vorangegangenen Verfahren vorgelegt wurden, soweit diese nicht vertraulichen Charakter besitzen.
4. Die Bezeichnung und die Anschrift der nach § 42 Absatz 1 Satz 1 und 2 AMG n. F. zuständigen Ethik-Kommission sowie Bezeichnung und Anschrift der zuständigen Behörden anderer Mitgliedsstaaten der EU bzw. anderer Vertragsstaaten des Abkommens über den EWR, in denen die Prüfung durchgeführt werden soll.

4. Antragstellung bei der Ethik-Kommission Rostock

4.1 Regelung der Zuständigkeiten für Studien nach AMG innerhalb von Mecklenburg-Vorpommern

Mit Einführung des § 16a ÖGDG M-V am 01.01.2007 wurden die Zuständigkeiten der an den medizinischen Fakultäten der Universitäten Rostock und Greifswald eingesetzten Ethik-Kommissionen sachlich und örtlich zugeordnet.

Die Ethik-Kommission Rostock ist demnach zuständig für Prüfer, welche Mitarbeiter der Universität Rostock oder eines derer Lehrkrankenhäuser sind. Weiterhin ist sie zuständig für Prüfer, die in einer Prüfstelle in den Landkreisen Bad Doberan, Güstrow, Ludwigslust, Müritz, Nordwestmecklenburg, Parchim oder in den kreisfreien Städten Rostock, Wismar, Schwerin tätig sind.

Die Ethik-Kommission Greifswald hingegen ist zuständig für Prüfer, welche Mitarbeiter der Universität Greifswald oder eines der angeschlossenen Lehrkrankenhäuser sind. Die örtliche Zuständigkeit bezieht sich auch auf Prüfer, die in einer Prüfstelle in den Landkreisen Demmin, Mecklenburg-Strelitz, Nordvorpommern, Ostvorpommern, Rügen, Uecker-Randow oder in den kreisfreien Städten Greifswald, Stralsund und Neubrandenburg tätig sind.

4.2 Anzeigepflicht

Entsprechend den Vorgaben der Ethik-Kommission Rostock unterliegen folgende Forschungsvorhaben der Pflicht zur Anzeige:

1. Kommerzielle klinische Prüfungen von Arzneimitteln (AMG) mit Beteiligung der pharmazeutischen Industrie:
 - Arzneimittelprüfungen gemäß Arzneimittelgesetz (AMG).
 - Studien zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, dazu gehören auch sog. Therapieoptimierungsstudien.
2. Kommerzielle Prüfungen von Verfahren, Materialien und Geräten gemäß Medizinproduktegesetz (MPG) mit Beteiligung von Herstellern von Medizinprodukten.
3. Nichtkommerzielle klinische Prüfungen von Arzneimitteln (AMG) ohne Beteiligung der pharmazeutischen Industrie sowie sonstige biomedizinische Forschungsvorhaben und so genannte Investigator Initiated Trials (IITs).

4. Epidemiologische Studien am Menschen mit personenbezogenen Daten: Umfragen und prospektive statistische Erhebungen sowie retrospektive Untersuchungen mit aktueller Nachprüfung und patientenbezogene Umfragen bei behandelnden Ärzten und Angehörigen.
5. Studien an menschlichem Material (Organe, Gewebe, Körperflüssigkeiten, Sekrete):
 - Errichtung von Biobanken,
 - Errichtung von DNA-Banken,
 - Erhebung personenbezogener Daten; d.h. keine Anonymisierung,
 - Entnahme humaner Proben über therapeutische Erfordernisse hinausgehend,
 - Langzeitkultivierung von Zellen und Geweben,
 - Prospektive Studien mit sog. Überschussmaterial bei realem oder potentielltem Personenbezug (Pseudonymisierung).

Der Vorlagepflicht unterliegen beispielsweise **nicht**:

1. Heilversuche (Therapieversuche) ohne unmittelbaren Kenntnisgewinn über den konkreten Behandlungsfall hinaus.
2. Einzelselbstversuche bei uneingeschränkter und freier Willensbildung des Probanden .
3. Retrospektive epidemiologische Studien ohne Verwendung personenbezogener Daten (gem. § 15 Abs. 1 Berufsordnung für die Ärztinnen und Ärzte in Mecklenburg-Vorpommern).
4. Studien an bereits entnommenem Material ohne Personenbezug, soweit die Probenentnahme im Rahmen einer Heilbehandlung rechtmäßig und medizinisch indiziert war (Üerschussmaterial).

In Zweifelsfällen rät die Ethik-Kommission zu einer Konsultation, was insbesondere folgende Konstellationen betreffen kann:

- Heilversuche, bei denen ethische und rechtliche Implikationen absehbar sind (nicht etablierte oder sehr moderne Verfahren, nicht zugelassene Medikamente usw.),
- Heilversuche an Nichteinwilligungsfähigen und an Kindern,
- Epidemiologische Untersuchungen auf molekularbiologischer Ebene, soweit nicht gemäß Berufsordnung ohnehin eine Beratungspflicht gegeben ist,
- Gentherapeutische Verfahren, Stammzelltransplantationen etc.

Kommentar:

Unabhängig davon bearbeitet die Ethik-Kommission im Sinne des Schutzes des Probanden und des Forschers jeden Antrag auch wenn zunächst keine Risiken oder klärungswürdige datenschutzrelevante Sachverhalte erkennbar sind.

4.3 Informationsangebot

Die Ethik-Kommissionen, versammelt unter dem Dach des Arbeitskreises Medizinischer Ethik-Kommissionen in Deutschland, waren sich den enormen Veränderungen durch Inkrafttreten der 12. AMG-Novelle frühzeitig bewusst und entwickelten den veränderten Modalitäten entsprechend Checklisten und Handlungsanweisungen um den Antragstellern aufgrund des erheblich komplexeren Procederes und der Menge der einzureichenden Unterlagen Hilfe anbieten zu können.

Kommentar:

Heute üblich ist die Bereitstellung der entsprechenden Informationen auf der Internetpräsenz bzw. Homepage der jeweiligen Ethik-Kommission, wobei allerdings nicht übersehen werden kann, dass es trotz der zentralen Organisation bei den einzelnen Informationsangeboten Unterschiede gibt: Die Internetpräsenzen der einzelnen Kommissionen unterscheiden sich – abgesehen von der Aufmachung - bezüglich gebotener Information, Struktur und Download-Angebot (Vorlagen, Musterdokumente, Handlungsleitfäden) zum Teil deutlich.

Gerade im Vorfeld der Antragstellung lohnt sich der Blick auf den Internetauftritt der zuständigen Ethik-Kommission. Die dort zur Verfügung gestellten Informationen decken wesentliche Bereiche des Verfahrens im Rahmen der Antragstellung ab und geben wertvolle Hinweise zu Form, Umfang und Anzahl der einzureichenden Unterlagen.

5. Unterlagen und Einreichung bei der Ethik-Kommission Rostock

Ausgehend von den rechtlichen Vorgaben in § 42 Absatz 1 AMG n. F. sowie § 7 Absatz 1 GCP-V müssen der Sponsor bzw. in seinem Auftrag handelnde Dritte den Antrag auf eine Bewertung des zu begutachtenden Vorhabens bei der für den Leiter, Hauptprüfer oder Prüfer verantwortlichen Ethik-Kommission stellen.

Die folgenden Erläuterungen zur Antragstellung lehnen sich eng an die auf der Internetpräsenz der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock hinterlegten Informationen an. Die Bezugnahme auf andere öffentlich zugängliche Informationen wird im Kontext erwähnt.

5.1 Begleitschreiben (Covering Letter)

Die Ethik-Kommission fordert bei klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln am Menschen die unter § 42 Absatz 1 Satz 1 AMG n. F. fallen, ein Begleitschreiben nach GCP-V, § 7, Absatz 2, Ziffer 2 (siehe Anhang), das bei der Bearbeitung des Antrages als wichtiges Übersichtspapier dient und folgende Punkte umfassen soll:

- Eine entsprechende Formulierung aus welcher der Wunsch nach zustimmender Bewertung einer klinischen Prüfung nach AMG deutlich hervorgeht.
- Den vollständigen Titel der klinischen Prüfung.
- Eudra-CT-Nummer.
- Prüfplan-Code.
- Angaben über den Sponsor.
- Angaben über den Vertreter des Sponsors.
- Angaben über den Prüfer, Hauptprüfer oder Leiter der klinischen Prüfung.
- Eine Erklärung darüber, dass für die zu bewertende Studie noch kein Antrag bei einer anderen (nach Landesrecht gebildeten) Ethik-Kommission gestellt wurde.
- Bei multizentrischen Prüfungen eine rechtlich verbindliche Erklärung über den Versand der zur Antragstellung erforderlichen Unterlagen an die BEK.
- Hinweis auf die als Anlage zum Begleitschreiben beigelegten, nach GCP-V gesetzlich geforderten Unterlagen.
- Kostenübernahmeerklärung und Rechnungsanschrift.
- Angaben über Besonderheiten der klinischen Prüfung:

Sind diese gegeben - beispielsweise in Form von Teilnahme minderjähriger Versuchspersonen oder volljähriger nicht-einwilligungsfähiger Versuchspersonen,

Verwendung somatischer oder xenogener Wirkstoffe – sollen sie innerhalb des Begleitschreibens erwähnt und nochmals als gesonderte Anlage beigefügt werden.

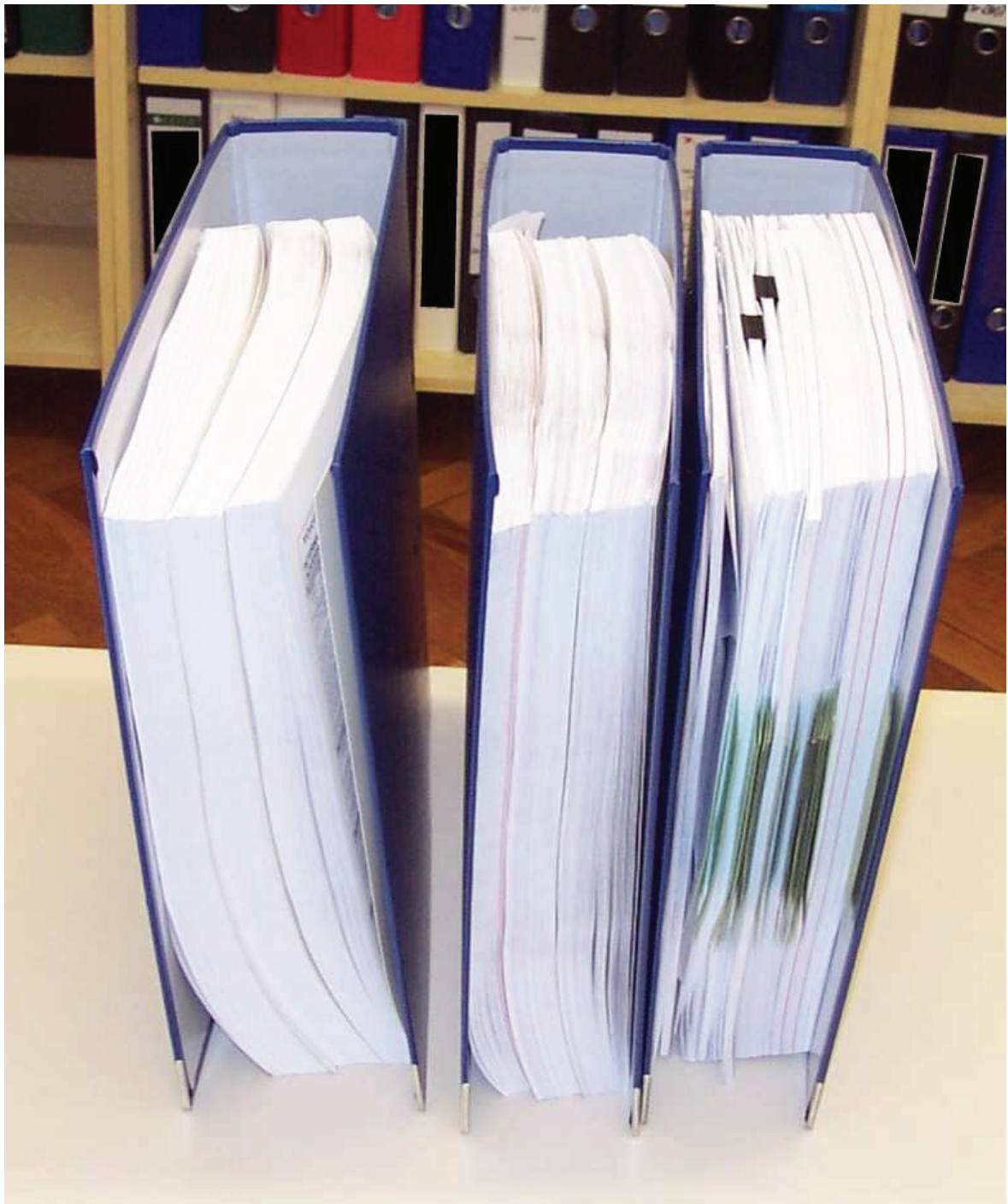


Abbildung 3: Beispiel für den Umfang eines Antrages zur Bewertung durch die Ethik-Kommission Rostock.

5.2 Anlagen nach Checkliste

Eine speziell auf die Antragstellung nach AMG zugeschnittene Checkliste, entwickelt vom Arbeitskreis medizinischer Ethik-Kommissionen, soll dem Antragsteller und den Ethik-Kommissionen – in zulässigen Abwandlungen durch Letztere – als standardisierte Übersicht der beizubringenden Unterlagen dienen sowie die Bearbeitung des Antrages erleichtern. Die Checkliste ist ein zentrales Papier bei der Antragstellung und lehnt sich eng an die oben schon aufgeführten Vorgaben der GCP-V (siehe Anhang).

Die Erläuterung von Form, Aussehen und Inhalt aller geforderten Unterlagen würden den gegebenen Rahmen sprengen. Im Folgenden sollen deshalb besonders diejenigen Unterlagen und Dokumente eine nähere Betrachtung erfahren, welche besonders häufig Fragen aufwerfen, innerhalb der Prüfung durch die Ethik-Kommission gesteigerte Aufmerksamkeit erfahren und immer wieder zu Schwierigkeiten bei der Begutachtung führen.

5.3 Modul 1 und Modul 2

Auffallend ist die Forderung nach Beilage von „Modul 1“ und „Modul 2“, da diese sich so nicht in den von der GCP-V gemachten Vorgaben wieder findet, jedoch wesentliche Teile der Checkliste ersetzen können. Wichtig in diesem Zusammenhang ist die Erkenntnis, dass Modul 1 mit dem vom Sponsor beim BfArM zu verwendenden Antragsformular identisch ist.

Die (unverbindliche) Empfehlung des Arbeitskreises Medizinischer Ethik-Kommissionen, die Module auch in englischer Form zu akzeptieren, wird nicht von jeder Ethik-Kommission umgesetzt. Die Ethik-Kommission der Universität Rostock ist dazu übergegangen, die Vorlage sowohl in englischer als auch deutscher Sprache zu akzeptieren.

Der Bezug der Module ist problemlos über die Seiten des Arbeitskreises Medizinischer Ethik-Kommissionen oder der Ethik-Kommission der Universität Rostock zu realisieren.

5.4 Probandeninformation

Ausgehend von den Empfehlungen des Arbeitskreises medizinischer Ethik-Kommissionen sollte die Probandeninformation folgenden Inhalt haben:

- Titel des geplanten Forschungsvorhabens.
- Problemstellung, Ziele des geplanten Forschungsvorhabens und dessen Grenzen sowie einen Überblick über den derzeitigen Stand der Forschung.
- Darstellung des Studiendesigns (z.B. doppelblind, placebokontrolliert, randomisiert).
- Ablauf des Forschungsvorhabens (Gesamtdauer, geplante Untersuchungen, Zeitdauer der einzelnen Untersuchungen).
- Darstellung der Nutzen-Risiko-Abwägung (zu erwartender individueller Nutzen, Nutzen für die Allgemeinheit, sichere bzw. potentielle Risiken, Belastungen, Unannehmlichkeiten, Auswirkungen auf Dritte, z.B. Angehörige).
- Informationen zu folgenden Gesichtspunkten:
 - Art der zu nutzenden Körpersubstanz,
 - Menge der zu nutzenden Körpersubstanz,
 - Modus der Gewinnung und damit verbundene Risiken,
 - Art der Verwendung (Untersuchung, Verarbeitung, Kultivierung in - ggf. langlebigen – Zellkulturen etc.),
 - Zweck der Verwendung,
 - Dauer der Verwendung,
 - Ort der Verwendung (z. B. klinikintern oder unter Weitergabe an externe Stellen),
 - Art und Ausmaß der Anonymisierung/Pseudonymisierung der Körpersubstanzen.
- In Fällen der Anonymisierung soll eine Verbindung zwischen den Proben und einer bestimmten Person nicht oder nur mit einem unverhältnismäßig großen Aufwand an Zeit, Kosten und Arbeitskraft möglich sein.
- In Fällen der Pseudonymisierung sollen Identifikationsmerkmale wie Name und Anschrift durch ein Kennzeichen - z. B. eine Codenummer - ersetzt werden, so dass eine Zuordnung zu einer bestimmten Person nur über weitere Hilfsmittel - etwa eine Referenzliste - möglich ist.
- Bei personenbezogener Verwendung der Proben sind der Name und ggf. andere Identifikationsmerkmale bekannt.
- Absehbare Bedeutung der gewonnenen Erkenntnisse für den Betroffenen und/oder seine Familie und Information über Untersuchungsergebnisse.
- Absehbarer weiterer Nutzen der Körpersubstanz für den Betroffenen (z. B. für weitere diagnostische Maßnahmen),

- Vernichtung des Materials,
- Abschbare kommerzielle Verwertung des Materials.
- Angaben zum Datenschutz (dabei auch zur Unterscheidung von personenbezogenen, anonymisierten und pseudonymisierten Daten, Zusammenführung mit anderen Daten).
- Freiwilligkeit, Rücktrittsklausel (dabei auch: Schicksal der Körpersubstanzen und Daten bei Rücktritt).
- Aufklärender Arzt, ggf. die Information, ob der weiterbehandelnde Arzt informiert wird.

Die EK Rostock bietet hierfür ein entsprechendes Musterdokument an, das durch den Antragsteller zur individuellen Verwendung weiter bearbeitet werden kann.

5.5 Probandeneinwilligung, Datenschutzerklärung

Der Arbeitskreis medizinischer Ethik-Kommissionen selbst bietet auf seinen Seiten nur wenige Vorgaben zur Einwilligungserklärung, wohl aber eine separate Vorlage für die ebenfalls einzureichende Datenschutzerklärung bzw. datenschutzrechtliche Einwilligungserklärung.

Demnach sollte die Einwilligungserklärung nochmals die wichtigsten Eckdaten des Forschungsvorhabens wiederholen sowie – heute allgemein üblich – die Datenschutzerklärung integrieren:

1. Titel des geplanten Forschungsvorhabens
2. Freiwilligkeit der Teilnahme
3. Hinweis auf den Versicherungsschutz
4. Datenschutzrechtliche Einwilligungserklärung
5. Rücktrittsmöglichkeit

Die Ethik-Kommission Rostock bietet hier ebenfalls ein entsprechendes Musterdokument mit integrierter Datenschutzerklärung zur weiteren Individualisierung an (siehe Anhang).

5.6 Probandenversicherung

Hier kam es vor allem den Deckungsumfang und die Laufzeit sowie die Ein- und Ausschlusskriterien betreffend immer wieder zu erheblichen Differenzen zwischen Antragsteller und Ethik-Kommission, was sicherlich an den zum Teil erheblichen Kosten eines umfassenden Versicherungsschutzes liegen mag.

Bezug nehmend auf die noch folgende Auswertung der analysierten Anträge sei an dieser Stelle beispielhaft eine der häufigeren Konstellationen genannt: Dabei handelt es sich um die seitens der Antragsteller oft ins Feld geführte Ansicht, die Betriebshaftpflicht des jeweiligen Prüfzentrums/ Klinikums (beispielsweise das Universitätsklinikum Rostock) sei für den Schutz der Probanden bezüglich eines geplanten Forschungsvorhabens ausreichend, während die Ethik-Kommission diese Ansicht häufig nicht teilen kann.

In stattgehabten Fällen verwies die Ethik-Kommission den Antragsteller fast ausnahmslos an die juristische Stabsstelle des Klinikums zur Klärung des Versicherungsschutzes (durch die Betriebshaftpflicht gedeckt oder nicht) und wartete eine entsprechende Stellungnahme ab.

Mit Einführung der 12. AMG-Novelle wurde der Abschluss einer entsprechenden Versicherung rechtlich verankert. Die zugrunde liegenden Passagen machen dabei ungewöhnlich detaillierte Angaben und sollen ob der Wichtigkeit und Kürze komplett wiedergegeben werden (§ 42, Abs. 1, Satz 2, Nr.8 sowie darauf Bezug nehmend § 42 AMG, Abs. 3 n. F.):
„[...] ...eine Versicherung nach Maßgabe des Absatzes 3 besteht, die auch Leistungen gewährt, wenn kein anderer für den Schaden haftet,[...]“

„(3) Die Versicherung [...] muss zugunsten der von der klinischen Prüfung betroffenen Personen bei einem in einem Mitgliedsstaat der Europäischen Union oder in einem anderen Vertragsstaat des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum zum Geschäftsbetrieb zugelassenen Versicherer genommen werden. Ihr Umfang muss in einem angemessenen Verhältnis zu den mit den klinischen Prüfung verbundenen Risiken stehen und auf der Grundlage der Risikoabschätzung so festgelegt werden, dass für jeden Fall des Todes oder der dauernden Erwerbsunfähigkeit einer von der klinischen Prüfung betroffenen Person mindestens 500000 Euro zur Verfügung stehen. Soweit aus der Versicherung geleistet wird, erlischt ein Anspruch auf Schadensersatz [...].“ ^[1]

Um den Antragstellern sowohl die rechtliche Situation, die Haltung der Ethik-Kommission als auch die versicherungstechnischen Überlegungen näher zu bringen, die sich im Vorfeld entsprechender Forschungsvorhaben und hier besonders bei Arzneimittelstudien auf tun, ist auf den Seiten der Ethik-Kommission Rostock eine ausführliche Abhandlung mit juristischem Schwerpunkt zu finden, deren Umfang die häufigsten Fragestellungen bezüglich der Probandenversicherung beleuchtet.

6. Prüfung des Antrages durch die Ethik-Kommission

6.1 Formale Prüfung

Die geforderten Unterlagen sind sowohl in Papierform als auch digitalisiert einzureichen, wobei für letzteren Fall CD oder DVD als Trägermedium vorgezogen werden sollten.

Die Ethik-Kommission Rostock fordert als *federführende* oder einzige Ethik-Kommission (also bei multizentrischen Studien mit Sitz des Leiters der klinischen Prüfung in deren Einzugsbereich oder monozentrischen Studien)

alle Unterlagen dreifach

- Begleitschreiben
- Bearbeitetes Antragsformular/Checkliste
- Alle Unterlagen gemäß Antragsformular/Checkliste; jeweils als fertiger Satz sortiert und versandfertig für die Mitglieder der Ethik-Kommissionen.

als *beteiligte* Ethik-Kommission (bei multizentrischen Studien mit peripheren Prüfzentren in deren Einzugsbereich)

alle Unterlagen zweifach

- Begleitschreiben
- Votum der federführenden EK
- Vollständige Unterlagen

Unabhängig davon ob es sich wie bei multizentrischen Studien um FEK und BEK oder bei monozentrischen Prüfungen einfach um die zuständige EK handelt, wird nach Eingang des Antrages schlicht geprüft, ob alle geforderten Unterlagen eingereicht wurden. Dazu hat die jeweilige Ethik-Kommission 10 Tage Zeit.

Hier kommt die - mit eingereichte – Checkliste zum Tragen:

Anhand dieser erfolgt eine Sichtung, ob sich die dort vermerkten Dokumente tatsächlich im Umfang der eingereichten Unterlagen befinden und im positiven Fall in den entsprechenden Feldern abgezeichnet. Banal, aber der Bearbeitung durchaus dienlich, ist dabei eine Sortierung nach Checkliste. Wird formale Vollständigkeit festgestellt, wird dies dem Antragsteller unter Angabe des Beginns der Frist für die inhaltliche Prüfung mitgeteilt.

6.2 Inhaltliche Prüfung

Hierbei werden die einzelnen Unterlagen unter den für die jeweiligen Dokumente gültigen Gesichtspunkten entsprechend geprüft. Ob des Umfanges der inhaltlichen Prüfung muss auf eine detaillierte Beleuchtung zwar verzichtet werden. Um aber den Blick für die aus Sicht der Ethik-Kommissionen besonders wichtigen Punkte zu schärfen, soll hier die Kurzform der Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien durch Ethik-Kommissionen - eingeteilt in inhaltlich konsistente Blöcke - aufgeführt werden. ^[14]

Neben den Mitgliedern von Ethik-Kommissionen als primäre Adressaten geben sie auch potentiellen Antragstellern einen tieferen Einblick über die aus Sicht der Entscheidungsträger kritischen und relevanten Punkte.

Eine vorab durchgeführte Sichtung der einzureichenden Unterlagen anhand dieser Kriterien kann das Risiko der Mängelrüge durch die EK aufgrund inhaltlicher Fehler stark reduzieren:

Block A: Studienbasis

1. Identifizierung, Studienregistrierung und Meldung:

- Titel der Studie genannt, passend?
- Registrierung, Meldung: Ja/nein?
- Register (z.B. EudraCT-Nummer, ISRCT-Nummer),
- Meldung bei Behörden?
- Code, Version des Prüfplans.

2. Studienleiter/prüfende Personen:

- Namen, Anschriften.
- Studien-/Prüfstellen.
- Qualifikation, Erfahrung.

3. Sponsor:

- Identifizierung, Details, Rechtsstellung.
- Rechte/ Pflichten, Regelung von Verantwortlichkeiten.
- Verträge mit Studienleitung/Prüfstelle.

4. Finanzierung der Studie:

- Spezifiziert, für Studiendurchführung ausreichend?

5. Studiendurchführung:

- Uni- oder multizentrisch?
- Liste teilnehmender Zentren.
- Identifikation des Antragstellers/der Antragstellerin.

6. Interessenskonflikte:

- Angegeben, unbedenklich?
- Regelungen für mögliche Interessenskonflikte?

7. Studiengremien:

- Trial Steering Committee (TSC).
- Data and Safety Monitoring Board.
- Weitere Gremien konstituiert, erforderlich?

8. Rechtliche Bestimmungen:

- Unterliegt die Studie speziellen gesetzlichen Regelungen (u.a. AMG, GCP-V, MPG, StrlSchV, RöV, Transfusionsgesetz, Antikorruptionsgesetz)?
- Weitere zu beachtende rechtliche Bestimmungen?
- Arzneimittel/ Medizinprodukt in Deutschland zugelassen/zertifiziert? Falls nein, Zulassung in einem anderen Land?
- Einsatz in zugelassener Indikation?
- Speziell für die Studie hergestellt? Von wem? Fachinformation oder Investigator's Brochure vorgelegt?

Block B: Fragestellung und Studiendesign

9. Fragestellung, Hintergrund, Zielsetzung, Hypothesen, Zielpopulation:

- Eindeutig festgelegt, hinreichend definiert?
- Merkmale klar spezifiziert?

10. Zusammenfassung des aktuellen Wissensstandes:

- Ja/nein; Evidenzlage vollständig, ausgewogen dargestellt?
- Bezug zu Leitlinien?
- Eigene Vorarbeiten?

11. Studienteilnehmer/-innen (Stichprobe):

- Zielpopulation(en), Stichprobenbasis, Stichprobe.
- Ein-/Ausschlusskriterien für Studienteilnahme spezifiziert, begründet?
- Anzahl, Geschlecht, Alter, Charakterisierung ausreichend?
- Anteil am Gesamtspektrum.
- Zugang, Rekrutierungsverfahren.
- Selektionsverzerrungen, Repräsentativität.
- Erreichbarkeit der Teilnehmer/-innen?

12. Fallzahl (-schätzung):

- Brutto/Netto, Stichprobenverluste.
- Fallzahl nach Hauptzielparameter kalkuliert?
- Grundannahmen überzeugend?

13. Studientyp/-design passend für Forschungsfrage?

- Phase (bei diagnostischen Studien und Therapiestudien)? Kontroll-/Vergleichsgruppe?
- Herkunft/Auswahl ihrer Teilnehmer/-innen?
- Art der Zuweisung.
- Methoden der Randomisierung
- Bei Nichtrandomisierung: mögliche Verzerrungsquellen diskutiert?
- Kontrolle?

14. Zeitplan, Arbeitsplan, Beginn, Rekrutierungs-, Untersuchungszeitraum, (Nach-)Beobachtung, Auswertungsperiode:
- Gesamtdauer der Studie insgesamt, für jede teilnehmende Person.
 - Flussdiagramm, Meilensteine.
15. Intervention:
- Nein/ja ?
 - Art, Applikationsweise, Dauer ?
 - Möglicher Nutzen - für wen, ausreichend spezifiziert?
 - Belastungen der Studienteilnehmer/innen, der Prüfer/-innen. Risiken, Schwellen definiert?
 - Reversibilität, Vertretbarkeit.
 - Qualitätssicherung.
 - Parallele Behandlungen (Begleittherapie, studienunabhängige Behandlung), mögliche Interaktionen
 - Alle Tests/Erhebungsverfahren dargestellt?
16. Kontrollgruppe, Vergleichssubstanz:
- Keine Intervention? Placebo? Standard?
 - Chancen, Risiken, Belastungen.
 - Klinisch angemessen?
 - Equipoise Bedingung erfüllt?
 - Überlegenheits-, Äquivalenz-, Nicht-Unterlegenheitsstudie?
17. Verblindung/Entblindung, Gegenstand, Verfahren spezifiziert, angemessen?
- Bei diagnostischen Studien: unabhängige verblindete Testungen?
18. Ausgangs- und Ergebnisparameter (Outcomes):
- Primäre/sekundäre Endpunkte/Zielgrößen spezifiziert, angemessen? Klinische Relevanz?
 - Erhebungsverfahren: Objektivität, Reliabilität, Validität, Veränderungssensitivität.
 - Vergleichbarkeit mit anderen Studien.
 - Nennung aller eingesetzten Tests (klinische Tests, Labortests, Fragebögen, weitere), Messzeitpunkte
19. Vorzeitiger Studienabbruch:
- Kriterien festgelegt und angemessen?
 - für Beendigung bei einzelnen Personen.
 - für Beendigung der gesamten Studie.
 - Abbruchverfahren, Betreuung nach Abbruch, Weiterbehandlung.

Block C: Studienteilnehmer (Schutz und Sicherheit)

20. Patienten-/Probandeninformation und -Einwilligungserklärung:
- Art und Form der Einwilligung.
 - Beschreibung des Prozesses zur Erlangung der Einwilligung (wer klärt wen wie auf?)
 - Vollständigkeit (rechtlich, inhaltlich).
 - Richtigkeit, Umfang, Laienverständlichkeit.
 - Ausgewogenheit, Zurückhaltung.
 - Rechte/Pflichten aller Beteiligten angesprochen?

21. Einwilligungsfähigkeit:

- Prüfung der Einwilligungsfähigkeit: Verfahren?
- Rechtliche Kriterien zum Einschluss Nicht-Einwilligungsfähiger erfüllt (vgl. AMG, Betreuungsgesetz)?
- Begründung für die Einbeziehung von gesunden bzw. kranken Minderjährigen und nichteinwilligungsfähigen Erwachsenen.

22. Studienteilnehmer/-innen in spezifischen Situationen:

- Besondere Vulnerabilität (z.B. durch Abhängigkeitsverhältnis) Begründung für Einschluss?

23. Versicherung/Schadensersatz:

- Probanden/Patientenversicherung Wegeunfallversicherung.
- Versicherungsschutz ausreichend?
- Verweis auf Rechte/Pflichten der Versicherten.

24. Finanzielle Regelungen:

- Aufwandsentschädigung und/oder Bezahlung für Studienteilnehmer/-innen.
- Notwendig/angemessen?
- Aufwandsentschädigung, Honorar für Untersucher /-in: angemessen, offengelegt?

25. Ärztlich-medizinische Betreuung/psychosoziale Unterstützung:

- Interferenz der Intervention mit Standardversorgung, mit Arzt-Patient-Beziehung.
- Spezielle Vorkehrungen notwendig, gesichert? Beschwerdeverfahren (complaints procedure)
- Zentrale Kontaktstelle eingerichtet.
- Fürsorgepflicht (ancillary care).
- Nach-/Weiterbehandlung nach Studienende.

26. Körper-/Biomaterialien, Genetische Tests/Untersuchungen:

- Informationsgehalt der Marker.
- Angemessene Information der Studienteilnehmer/-innen (Orientierung an Checklisten des Arbeitskreises Medizinischer Ethik-Kommissionen empfohlen).

Block D: Dokumentation, Auswertung, Berichterstattung

27. Datenschutz:

- Konzept spezifiziert?
- Verfahren der Anonymisierung oder Pseudonymisierung Vorkehrungen angemessen und ausreichend? Umgang mit personenbezogenen Daten.
- Einbezug des/der Landesdatenschutzbeauftragten?

28. Datenerfassung:

- Dateneingabe, Datenmanagement, Datenverarbeitung.

29. Datenhaltung:

- Ort, verantwortliche Stelle, Dauer.
- Kodierung, Zugangsrecht, Dekodierung im Notfall. Weitere Verwendung der Daten, Weitergabe.
- Datenaufbewahrung, Datentreuhänder, Archivierungskonzept

30. Kontrolle der Studiendurchführung (Monitoring, Audit):

- Vorgesehen, angemessen?
- Einsatz eines unabhängigen Datenüberwachungskomitees?

31. Dokumentationsbögen:

- Vorgesehen, vorgelegt, angemessen?

32. Unerwünschte Ereignisse, Nebenwirkungen:

- Erhebungs-/Reaktions-/Berichtsverfahren spezifiziert? angemessen?
- Information des Finanziers/ Sponsors, der EK, der Behörden.
- Rechtlich vorgeschriebene Informationspflichten.

33. Auswertung:

- Auswertungskollektive definiert?
- Vorgehen, Analyseplan (Intention to treat Analyse, Per Protokoll Analyse, Umgang mit Missing Data) beschrieben, angemessen?
- Zwischenauswertungen vorgesehen, begründete Effektmaße, statistische Verfahren.
- Subgruppen-/Sensitivitätsanalysen (Alter, Geschlecht, soziale Schicht).
- Qualitätskontrollen.

34. Wissenschaftliche Veröffentlichungen, weitere Kommunikation der Ergebnisse:

- Publikationsregelungen, Einschränkungen durch Sponsor (Veröffentlichungsklausel)?
- Zwischen-/Endbericht, Bekanntgabe von Zwischenergebnissen.
- Mitteilung an Ethik-Kommission.
- Mitteilung an Studienteilnehmer/-innen, Angehörige, Hausärzte/-ärztinnen angeboten? Einbezug der Öffentlichkeit?

Block E: Zusammenfassende Beurteilungen

35. Wissenschaftlicher Wert, Originalität, Qualität:

- Thema über-/wiederholt?
- Wissenschaftliche Relevanz vor dem Hintergrund bereits verfügbaren Wissens.
- Plausibilität von Fragestellung und Design, Gesamtqualität.

36. Praxisrelevanz:

- Relevanz für Klinik, Heilkunde, medizinisches Wissen, gesundheitliche Versorgung, Public Health.
- Auswirkung auf/für sonstige Gruppen, Institutionen, Ökonomie.

37. Ethische Grundprinzipien:

- Studienspezifische Probleme (Würde der Person, Autonomie, Rechte, Sicherheit, Nutzen, Wohlergehen der Studienteilnehmer/-innen) vom Antragsteller/-in selbst formuliert, reflektiert, berücksichtigt?
- Bewertung und Abwägung des Nutzen-/Schadenpotenzials (Studienteilnehmer/-innen, Gruppe, Fremde).

6.3 Bewertung

Die Bewertung eines zur Begutachtung eingereichten Vorhabens gilt ausschließlich für den im Antrag gemachten Sachverhalt.

Weiterhin dürfen die Untersuchungen erst begonnen werden, wenn ein positives Votum der Ethik-Kommission vorliegt. Werden Verstöße gegen diese grundlegenden Vorgaben festgestellt, beispielsweise im Rahmen von möglichen Inspektionen nach GCP-V können sich für die verantwortlichen Ärzte teils erhebliche Konsequenzen auch berufsrechtlicher Art ergeben: Im Zweifelsfall steht der Vorwurf nicht genehmigter Forschung am Menschen im Raum.

Bezüglich berufsrechtlicher Konsequenzen sei in diesem Zusammenhang erneut auf die Beratungspflicht hingewiesen: Die positive Bewertung der eingereichten klinischen Studie entbindet die beteiligten Ärzte bzw. andere verantwortliche Berufsgruppen in keinem Fall von der (ausdrücklich in § 15 MBO-Ä geforderten) Beratungspflicht:

§ 15, Forschung, Abs. 1:

„Ärztinnen und Ärzte müssen sich vor der Durchführung biomedizinischer Forschung am Menschen - ausgenommen bei ausschließlich epidemiologischen Forschungsvorhaben - durch eine bei der Ärztekammer oder bei einer Medizinischen Fakultät gebildeten Ethik-Kommission über die mit ihrem Vorhaben verbundenen berufsethischen und berufsrechtlichen Fragen beraten lassen. Dasselbe gilt vor der Durchführung gesetzlich zugelassener Forschung mit vitalen menschlichen Gameten und lebendem embryonalen Gewebe.“^[4]

Ebenso wenig entbindet die Zustimmung der Ethik-Kommission den Antragsteller von seiner persönlichen Verantwortung für die Durchführung der Arzneimittelprüfung entsprechend den einschlägigen gesetzlichen Regelungen und ethischen Grundsätzen.

6.4 Kosten

Auch wenn die finanziell einzusetzenden Mittel gegenüber der Ethik-Kommission in Relation zu den vom BfArM geforderten Beträgen oder gar den Gesamtkosten einer klinischen Arzneimittelprüfung als gering eingestuft werden können, sollen sie der Vollständigkeit wegen doch aufgeführt werden:

Sie entstehen aus den in der Gebührenordnung der Ethik-Kommission der medizinischen Fakultät der Universität Rostock festgelegten Sätzen und regeln sich für Studien nach AMG und die damit verbundene Beratungspflicht der teilnehmenden Ärzte auszugsweise wie folgt:

1. *Pro Abgabe einer Stellungnahme als federführende Ethik-Kommission gem. § 42 Abs. 1 i.V. m. § 40 Abs. 1 Satz 2 Arzneimittelgesetz: 3.000,00 EUR.*
2. *Pro Abgabe einer Stellungnahme als lokale Ethik-Kommission gem. § 42 Abs. 1 i.V. m. § 40 Abs. 1 Satz 2 Arzneimittelgesetz: 300,00 EUR.*
3. *Beratung von Kammermitgliedern gem. § 15 Abs. 1 der Berufsordnung für Ärztinnen und Ärzte in M-V: 300,00 EUR.*
4. *Eine Gebührenermäßigung kann auf Antrag gewährt werden. Bei öffentlich geförderten Forschungsvorhaben oder bei Finanzierung aus dem Haushalt der Klinik oder bei nicht kommerziellen klinischer Prüfung von Arzneimittel auf 100,00 EUR.*
5. *Eine Gebührenermäßigung kann gewährt werden bei ausschließlich epidemiologischen Forschungsvorhaben am Menschen:*
 - *soweit ein ärztlicher Prüfer (§ 4 Abs. 25 AMG) auch Sponsor (§ 4 Abs. 24 AMG) ist auf 100,00 EUR.*
 - *in allen übrigen Fällen auf 1.500,00 EUR.*

Die komplette Gebührensatzung der Ethik-Kommission an der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock ist auf deren Homepage nachzulesen.

Kommentar:

Bezüglich der Kosten soll erwähnt werden, dass die EK Rostock mit der Höhe ihrer Gebührensätze im unteren Drittel der Mitglieder des Arbeitskreises medizinischer Ethik-Kommissionen rangiert.

7. Informations- und Dokumentationspflichten bei laufenden Studien

7.1 Meldepflichten

Mit Abschluss des Antragsverfahrens durch ein positives Votum ist das Verhältnis zwischen Sponsor und Ethik-Kommission jedoch keineswegs beendet.

Vielmehr obliegt der Ethik-Kommission eine begleitende und beobachtende Funktion im Verlauf der positiv bewerteten Studien, die der Sponsor durch die ihm in der GCP-V auferlegten, rechtlich verbindlichen Mitteilungspflichten zu unterstützen hat.

Basierend auf Abschnitt 3, § 10, Abs. 1, GCP-V, „Genehmigung durch die Bundesoberbehörde und Bewertung durch die Ethik-Kommission“ ist definiert, welche Ereignisse der Ethik-Kommission zu berichten sind:

„Änderungen, einer [...] von der zuständigen Ethik-Kommission zustimmend bewerteten klinischen Prüfung, die geeignet sind,

- 1. sich auf die Sicherheit der betroffenen Personen auszuwirken,*
- 2. die Auslegung der wissenschaftlichen Dokumente, auf die die Prüfung gestützt wird, oder die wissenschaftliche Aussagekraft der Studienergebnisse zu beeinflussen,*
- 3. die Art der Leitung oder Durchführung der Studie wesentlich zu verändern,*
- 4. die Qualität oder Unbedenklichkeit der Prüfpräparate zu beeinträchtigen oder*
- 5. bei klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln, die aus gentechnisch veränderten Organismen bestehen oder diese enthalten, die Risikobewertung für die Gesundheit nicht betroffener Personen und die Umwelt zu verändern, darf der Sponsor oder sein Vertreter nur vornehmen, wenn diese Änderungen von der bewertenden Ethik-Kommission positiv beurteilt wurden, soweit sie die Angaben und Unterlagen nach § 7 Absatz 2 oder 3 betreffen, und wenn sie von der zuständigen Bundesoberbehörde genehmigt wurden, soweit sie die Angaben und Unterlagen nach § 7 Absatz 2 oder 4 betreffen. Die zustimmende Bewertung ist bei der Ethik-Kommission, die Genehmigung ist bei der zuständigen Bundesoberbehörde zu beantragen. Der Antrag ist zu begründen.“*

Zu den meldepflichtigen Ereignissen zählen insbesondere:

- Prüfplanänderungen,
- Nachmeldungen von Prüfstellen
- Meldepflichtige Zwischenfälle

- Änderung der Nutzen-Risiko-Relation
- Vorzeitige Beendigung der Studie in einem Prüfzentrum
- Unterbrechung oder Abbruch der klinischen Prüfung
- Aktualisierung der Prüferinformation
- Reguläre Beendigung der klinischen Prüfung
- Erstellung eines Jahresberichtes

7.2 Prüfplanänderungen (Amendments)

Der Arbeitskreis medizinischer Ethik-Kommissionen unterscheidet hier zwischen nichtbewertungspflichtigen (Non-Substantial-) und bewertungspflichtigen nachträglichen Änderungen (Substantial Amendments) entsprechend den Definitionen im oben aufgeführten § 10 GCP-V. Letztere sind demnach in Form eines Antrages der federführenden und den beteiligten Ethik-Kommissionen zuzuleiten, jeweils in zweifacher Ausfertigung sowie auf Datenträger.

Wichtig in diesem Zusammenhang ist dabei die ausreichende Differenzierung zwischen Bewertungs-/Vorlagepflicht, Mitteilungspflicht und Dokumentationspflicht.

Kommentar:

Entsprechend dem Wortlaut unterliegen die Substantial Amendments im Gegensatz zu den Non-Substantial Amendments in jedem Fall einer Vorlage- und damit auch Bewertungspflicht durch die Ethik-Kommission. Allerdings ist zu beachten, dass auch die Non-Substantial Amendments gemäß den EU-Leitlinien sorgfältig zu dokumentieren sowie vom Sponsor und der Prüfstelle zu archivieren sind. Diesen Forderungen sollte insbesondere deshalb nachgekommen werden, als die zuständige Ethik-Kommission die Vorlage jederzeit einfordern kann.

Zusätzlich sieht der Arbeitskreis medizinischer Ethik-Kommissionen allerdings auch bei nichtbewertungspflichtigen nachträglichen Änderungen die Vorlage/Bewertung bei der zuständigen Ethik-Kommission prinzipiell vor bei:

- Änderungen in den Unterlagen, die sich an die Studienteilnehmer richten (als Beispiele werden hier Informationsschriften, Fragebögen und Rekrutierungsanzeigen genannt)
- bei Änderung von Prüfern in einer Prüfstelle. Hierbei werden folgende Unterscheidungen getroffen:

- Die Änderung des Leiters der klinischen Prüfung, des Hauptprüfers oder des einzigen Prüfers in einer Prüfstelle ist eine bewertungspflichtige nachträgliche Änderung (GCP-V § 10 Abs. 1 Ziffer 3).
- Die Änderung eines Prüfers in einer Prüfstelle ist ein Non-Substantial Amendment. Diese Änderung ist jedoch immer der federführenden Ethik-Kommission sowie der beteiligten Ethik-Kommission samt Lebenslauf, Studienerfahrung und Financial Disclosure Statement (Erläuterung folgend) mitzuteilen. Das Financial Disclosure Statement, also die Angabe über den Status vorhandener oder nicht vorhandener finanzieller Abhängigkeiten des Prüfers in Verbindung mit der Studie kann über die Web-Seiten der Ethik-Kommission der Ruhr-Universität Bochum bezogen werden.

Wird ein Antrag auf Zustimmung zu einer bewertungspflichtigen nachträglichen Änderung bei der zuständigen Ethik-Kommission gestellt, hat diese bis spätestens 20 Tage nach Eingang sowohl dem Sponsor als auch der zuständigen Bundesoberbehörde eine Entscheidung zu übermitteln.

Diese Frist verlängert sich auf 35 Tage, sollte es sich um Arzneimittel handeln, welche somatische Zelltherapeutika oder Arzneimittel sind, die gentechnisch veränderte Organismen enthalten, oder deren Wirkstoff ein biologisches Produkt menschlichen oder tierischen Ursprungs enthält oder zu seiner Herstellung derartige Bestandteile erfordert. Handelt es sich um den Einsatz xenogener Zelltherapeutika, gibt die GCP-V keine Frist vor (Abschnitt 3, § 10, Abs. 2 GCP-V).

7.3 Nachmeldung von Prüfstellen

Abschnitt 3, § 10, Abs. 4 GCP-V macht hier folgende Vorgaben:

„Zusätzliche Prüfstellen (im Geltungsbereich des Arzneimittelgesetzes) darf der Sponsor nur dann in die klinische Prüfung einbeziehen, wenn die zuständige Ethik-Kommission [...] die Einbeziehung der nach zu meldenden Prüfstelle ebenfalls positiv bewertet.“

Auch hier ist ein Antrag zu stellen der – entsprechend Verordnungstext – folgende Punkte umfassen muss:

- Namen und Anschriften der Einrichtungen, die als Prüfstelle oder Prüflabor in die klinische Prüfung eingebunden sind, ebenso die des Hauptprüfers und des Leiters der klinischen Prüfung.
- Die Bezeichnung und Charakterisierung der Prüfpräparate und Ihrer Wirkstoffe.
- Eine Erklärung zur Einbeziehung möglicherweise vom Sponsor oder Prüfer abhängiger Personen.
- Lebensläufe oder andere geeignete Qualifikationsnachweise der Prüfer.

- Angaben zu möglichen wirtschaftlichen und anderen Interessen der Prüfer im Zusammenhang mit den Prüfpräparaten.
- Angaben zur Eignung der Prüfstelle, insbesondere zur Angemessenheit der dort vorhandenen Mittel und Einrichtungen sowie des zur Durchführung der klinischen Prüfung zur Verfügung stehenden Personals und zu Erfahrungen in der Durchführung ähnlicher klinischer Prüfungen.
- Der Nachweis einer Versicherung nach § 40 Abs. 1 Satz 3 Nr. 8 und Abs. 3 AMG n. F.
- Informationen bezüglich getroffener Vereinbarungen über die Vergütung der Prüfer und der Entschädigung der betroffenen Personen.
- Eine Bestandsaufnahme aller wesentlichen Elemente der zwischen dem Sponsor und der Prüfstelle vorgesehenen Verträge.
- Bei multizentrischen Prüfungen die im Geltungsbereich des AMG in mehr als einer Prüfstelle erfolgen, eine Liste der Bezeichnungen und Anschriften der BEK.

Dieser Antrag ist sowohl der federführenden als auch den beteiligten Ethik-Kommissionen in Kopie zu übermitteln, welche für die zusätzlichen Prüfzentren zuständig sind.

Wird innerhalb von 30 Tagen nach Einreichung der Unterlagen von der federführenden Ethik-Kommission keine Stellungnahme abgegeben, gilt dies als zustimmende Bewertung.

7.4 Umgang mit meldepflichtigen Zwischenfällen

Im Prüfplan ist festzulegen, welche unerwünschten Ereignisse und unerwarteten klinisch-diagnostischen Befunde für die Bewertung der Sicherheit als entscheidend angesehen werden. Im Prüfplan sollte dazu auch festgelegt sein, dass bei einer Zunahme der Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen oder bei gravierenden bzw. unerwarteten klinisch-diagnostischen Befunden die zuständige Ethik-Kommission (federführende sowie ggf. lokal zuständige) zeitnah unterrichtet wird. ^[25]

Aufgrund der enormen Bedeutung für den Probandenschutz aber auch wegen der vielen Probleme vor denen die Ethik-Kommissionen bei der Bearbeitung der meldepflichtigen Ereignisse immer wieder stehen, sollen die entsprechenden Passagen der GCP-V nochmals wiedergegeben werden. Dabei sind besonders folgende Absätze aus den §§ 12 und 13 hervorzuheben:

§ 12:

*(4) Der Prüfer hat den Sponsor unverzüglich über das Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses, ausgenommen Ereignisse, über die laut Prüfplan oder Prüferinformation nicht unverzüglich berichtet werden muss, zu unterrichten und ihm anschließend einen ausführlichen schriftlichen Bericht zu übermitteln. [...]**

(5) Über unerwünschte Ereignisse und unerwartete klinisch –diagnostische Befunde, die im Prüfplan für die Bewertung der klinischen Prüfung als entscheidend bezeichnet sind, unterrichtet der Prüfer den Sponsor innerhalb der im Prüfplan angegebenen Fristen.

(6) Im Fall des Todes einer betroffenen Person übermittelt der Prüfer der zuständigen Ethik-Kommission, bei multizentrischen Studien auch der beteiligten Ethik-Kommission, der zuständigen Bundesoberbehörde sowie dem Sponsor alle für die Erfüllung ihrer Aufgaben erforderlichen zusätzlichen Auskünfte. [...]*

(7) Bei klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln, die aus einem gentechnisch veränderten Organismus oder einer Kombination von gentechnisch veränderten Organismen bestehen oder solche enthalten, hat der Prüfer den Sponsor unverzüglich über Beobachtungen von in der Risikobewertung nicht vorgesehenen etwaigen schädlichen Auswirkungen auf die Gesundheit nicht betroffener Personen und die Umwelt zu unterrichten.

§ 13:

(1) Der Sponsor hat alle ihm von den Prüfern mitgeteilten unerwünschten Ereignisse ausführlich zu dokumentieren. Diese Aufzeichnungen werden der zuständigen Bundesoberbehörde und den zuständigen Behörden anderer Mitgliedsstaaten der Europäischen Union und anderer Vertragsstaaten des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum, in deren Hoheitsgebiet die klinische Prüfung durchgeführt wird, auf Anforderung übermittelt. [...]*

(2) Der Sponsor hat über jeden ihm bekannt gewordenen Verdachtsfall einer unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkung unverzüglich, spätestens aber innerhalb von 15 Tagen nach bekannt werden die zuständige Bundesoberbehörde und die zuständigen Behörden anderer Mitgliedsstaaten der EU und anderer Vertragsstaaten des Abkommens über den EWR, in deren Hoheitsgebiet die klinische Prüfung durchgeführt wird, sowie die an der klinischen Prüfung beteiligten Prüfer zu unterrichten. [...]*

(3) Der Sponsor hat bei jedem ihm bekannt gewordenen Verdachtsfall einer unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkung, die zu einem Todesfall geführt hat oder lebensbedrohlich ist, unverzüglich, spätestens aber innerhalb von 7 Tagen nach Bekanntwerden, der zuständigen Ethik-Kommission, der zuständigen Bundesoberbehörde und den zuständigen Behörden anderer Mitgliedsstaaten der EU und anderer Vertragsstaaten des Abkommens über den EWR, in deren Hoheitsgebiet die klinische Prüfung durchgeführt wird, sowie den an der klinischen Prüfung beteiligten Prüfern alle für die Bewertung wichtigen Informationen und innerhalb von höchstens 8 weiteren Tagen die weiteren relevanten Informationen zu übermitteln. [...]*

* = jeweiliger Zusatz: „Personenbezogene Daten sind vor Ihrer Übermittlung unter Verwendung des Identifizierungscodes der betroffenen Person zu pseudonymisieren“.

Trotz der umfangreichen und sehr detaillierten Vorgaben durch AMG und GCP-V war und ist der Raum für Missverständnisse die in der Praxis auftauchen, keineswegs gering.

Dies spiegelte sich beispielsweise auf der 7. Sommertagung des Arbeitskreises medizinischer Ethik-Kommissionen wieder, ebenso auf der vom BfArM initiierten Veranstaltung zur „Pharmakovigilanz in klinischen Prüfungen“ im November 2006:

Seitens der Vertreter der Ethik-Kommissionen wurden vor allem folgende Mängel bei der Meldung mitteilungspflichtiger Ereignisse in den Vordergrund gerückt:

- Anzahl bzw. Flut – teilweise nicht lesbarer – Einzelmeldungen,
- Unnötige Meldung auch an BEKs (statt nur an die FEKs),
- Fehlende Zuordnung (Meldungen beziehen sich nicht auf die konkrete klinische Prüfung),
- Mangelnde Qualität,
- Fehlende Kausalitätsbeurteilung vom Sponsor/Prüfer,
- Fehlende tabellarische Aufstellung,
- Jährlicher Sicherheitsbericht ohne zusammenfassende Bewertung und ohne tabellarische Auflistung.

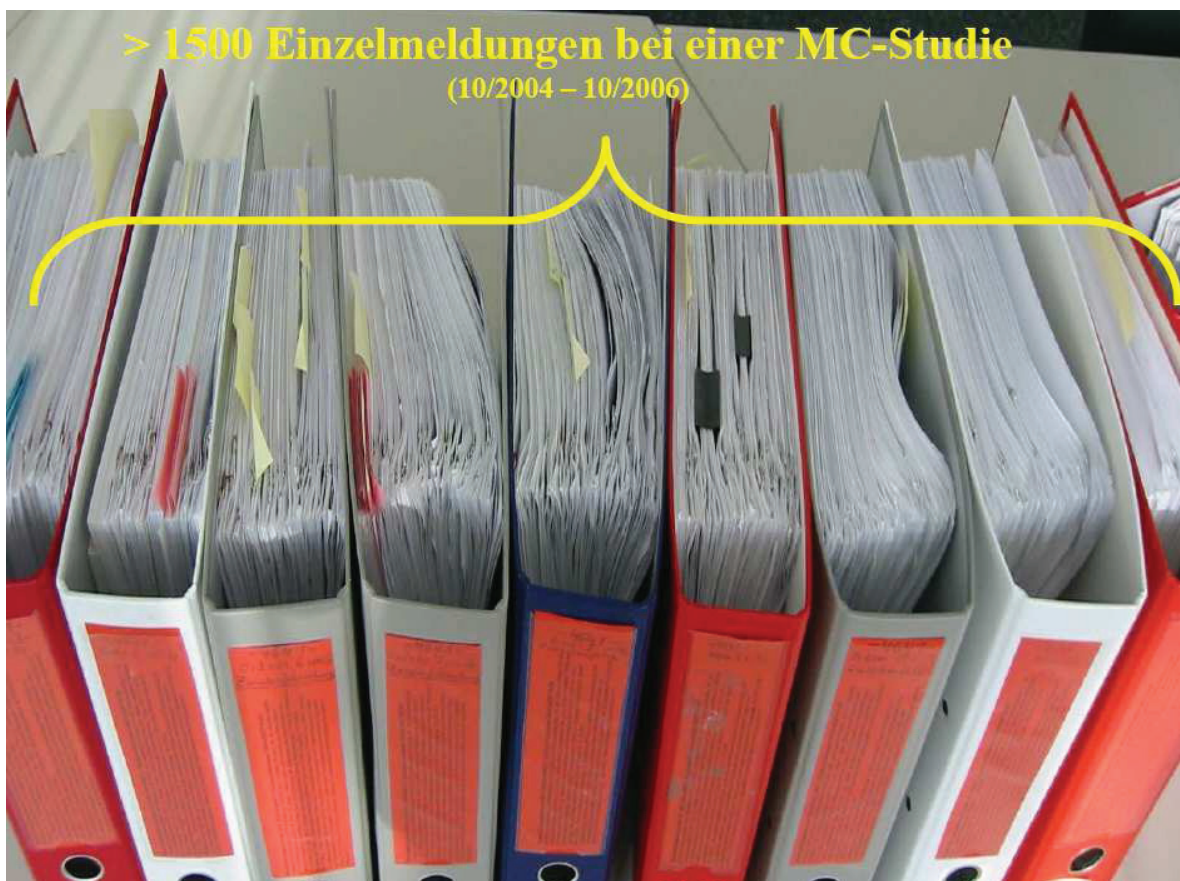


Abb. 4: Flut von Meldungen nach Einführung der 12. AMG-Novelle (Quelle: I. Wessler, Vortrag auf der 7. Sommertagung des Arbeitskreises medizinischer Ethik-Kommissionen)

Im Detail wurden besonders folgende Punkte hervorgehoben:

- Fehlende Beachtung der Begrifflichkeiten bei „SUSARs“ *Serious, Unexpected*: wobei sich die Bemängelung hier auf den Umstand bezog, dass die Spontanmeldungen diese Kriterien sehr häufig nicht erfüllen, von Sponsoren aber als „expedited individual report“ mitgeteilt werden.

Als Beispiele wurden unter anderem genannt:

- Magenulcus bei ASS,
- Fieber, Somnolenz nach Impfung,
- Apnoe 5 Tage nach Impfung,
- Hypotension nach α 1-Antagonist,
- Herzinsuffizienz 4 Jahre nach Therapiebeginn mit Bronchodilatoren.
- Fehlen relevanter medizinischer Begleit-Informationen, wie
 - Studienkennung,
 - Zeitangaben (Studienbeginn, Behandlungsintervalle),
 - Kausalitätsbeurteilung von Sponsor und Prüfer,
 - Klinische Situation vor Auftreten des SUSAR (z.B. Onkologie).
- Mangelnde Koordination organisatorischer Abläufe:
 - Eindeutige Zuordnung zur konkreten „Studie mit Federführung“ fehlt,
 - Follow-up Mitteilungen“ mit medizinischen Marginalia,
 - Zuordnung von „follow-ups“ zum „Erstreport“ erschwert/nicht möglich,
 - SUSAR (Todesfall) nicht zeitnah mitgeteilt,
 - Todesfälle in Kontrollarm nicht mitgeteilt (siehe GCP-V § 13 Abs. 4 Nr. 1),
 - Angaben nach § 12 Abs. 4, 5 und 6 GCP-V für Prüfplan werden selten beachtet,
 - Pseudonymisierung nicht beachtet,
 - Doppelmeldungen (Meldung nach GCP-V und weltweit nach FDA-Richtlinien),
 - SUSAR Mitteilungen durch den Sponsor mit folgender, regelhafter Kommentierung im Begleitschreiben: *„Die Bewertung des neuen Fallberichts ändert die Nutzen-Risiko-Bewertung nicht [...]. Eine Prüfung und Bewertung Ihrerseits ist daher nicht notwendig. Diese Information bedeutet keine Zustimmung des Sponsors, dass die Prüfsubstanz die genannten Verdachtsfälle bewirkt oder dazu beigetragen hat“*.

Die im Zusammenhang mit den oben beschriebenen Fehlern, den auftauchenden Problemen bei Bearbeitung der SUSARs und SAEs sowie der damit verbundenen erheblichen Mehrarbeit zwang beispielsweise die Ethik-Kommission der Ärztekammer Nordrhein dazu, ^[46] gegenüber den Sponsoren bezüglich der Risiko-Kommunikation einen erweiterten, beispielhaften Kriterienkatalog zu definieren, welcher auf andere Ethik-Kommissionen übertragen werden kann:

Risikokommunikation von SUSARs, neuen Umständen, sicherheitsbeeinträchtigenden Ereignissen und Informationen nach §§ 11, 12 und 13 GCP-V sowie SAEs nach § 138 Abs. 3 AMG:

- Zur Zuordnung von Einzelberichten muss die Studiennummer der Ethik-Kommission im Anschreiben angegeben sein. Updates/Follow-ups von Berichten müssen deutlich gekennzeichnet sein und – falls von der Ethik-Kommission vergeben – die Bearbeitungsnummer des Erstberichtes enthalten.
- Einzelberichte müssen alle für eine Bewertung erforderlichen Daten enthalten (wie zum Beispiel Alter, Geschlecht, Therapiedaten).
- Nach Auffassung der Ethik-Kommission beziehen sich die §§ der GCP-V primär auf von der Ethik-Kommission bewertete klinischen Prüfungen. Berichte aus Spontanerfassungssystemen, Berichte außerhalb klinischer Studien und Berichte aus klinischen Studien, die der Ethik-Kommission nicht zur Bewertung vorlagen, sind daher nur dann zuzusenden, wenn eine entsprechende Einschätzung vorliegt, inwieweit sie für die der Ethik-Kommission vorliegenden Studie mit ihren spezifischen Kriterien relevant sein können.
- In zugesandten Listen über SUSARs entsprechend § 10 Abs. 6 GCP-V (einmal jährlich) muss gekennzeichnet sein, ob ein aufgelistetes Ereignis bereits in ausführlicher Form an die Ethik-Kommission berichtet wurde oder in der jeweiligen Liste neu erwähnt wird.
- Die Zusendung von Sammlungen von Einzelberichten muss medizinisch sinnvoll geordnet erfolgen. Eine gleichzeitige Zusendung von Erst- und Folgeberichten ist unnötig, es genügt die Zusendung der aktuellen Fassung eines Berichtes.
- Bei Studien nach § 138 Abs. 3 AMG sind schwerwiegende oder unerwartete unerwünschte Ereignisse (SAEs) berichtspflichtig. Den Berichten muss eine entsprechende Stellungnahme beiliegen, in der eine mögliche Gefährdung der Sicherheit der Studienteilnehmer oder der Durchführung der Studie dargelegt wird.

Die Ausführungen dieses erweiterten Kriterienkataloges gelten für die Ethik-Kommission nur in ihrer Funktion als federführende Ethik-Kommission (mit Ausnahme von Berichten über Todesfälle nach § 12 Abs. 6 GCP-V).

Der Arbeitskreis medizinischer Ethik-Kommissionen hat in Zusammenhang mit dem SUSAR-Reporting folgende Empfehlungen erlassen:

- Mitteilungen nach GCP-V § 13 sind bei multizentrischen Studien ausschließlich an die federführende Ethik-Kommission zu senden. Ausnahme: Bei SUSARs mit Todesfolge können federführende sowie beteiligte Ethik-Kommission zusätzliche Informationen vom Prüfer anfordern: Vgl. GCP-V § 12 Abs. 6. Der Eingang von Mitteilungen wie SUSARs, Listings und Sicherheitsberichten wird dem An-

tragsteller auf Wunsch bestätigt. Im Bedarfsfall kann die Ethik-Kommission eine fallbezogene Kommentierung vornehmen und um ergänzende Angaben bitten. Die dem Sponsor obliegenden Verpflichtungen hinsichtlich der Sicherheit der Studienteilnehmer bleiben durch die Mitteilungen unberührt. Für die Sicherheit der betroffenen Personen notwendige Konsequenzen hat der Sponsor eigenverantwortlich und unverzüglich vorzunehmen (§ 11 GCP-V). Die Ethik-Kommission weist darauf hin, dass gemäß § 42a AMG nur die Bundesoberbehörde Rücknahme, Widerruf und Ruhen der Genehmigung veranlassen kann.

- Die Definition SUSAR ist zu beachten: Es sind Verdachtsfälle unerwarteter schwerwiegender Nebenwirkungen mitzuteilen, jedoch keine Ereignisse. Zur Definition von Verdachtsfällen wird auf die 3. Bekanntmachung des BfArM zur Anzeige von Nebenwirkungen, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und Arzneimittelmissbrauch nach § 29 Abs. 1 Satz 2 bis 8 AMG (Bundesanzeiger, S. 5929 vom 15.05.96) verwiesen. Bezüglich der Darstellung von SUSAR-Berichten wird um Beachtung der „Minimum criteria“ in Abschnitt 6.3.1.6.1 (How to report?) der EU-Guidance ENTR/CT3 gebeten.
- Follow-up-Berichte zu SUSARs sind vom Sponsor vor Weiterleitung an die Ethik-Kommission auf Sinnhaftigkeit und Aussagekraft zu prüfen und zu filtern. Ein Follow-up-Bericht muss für die Beurteilung einer SUSAR relevante Angaben enthalten und zeitnah zum Initialbericht eingereicht werden.

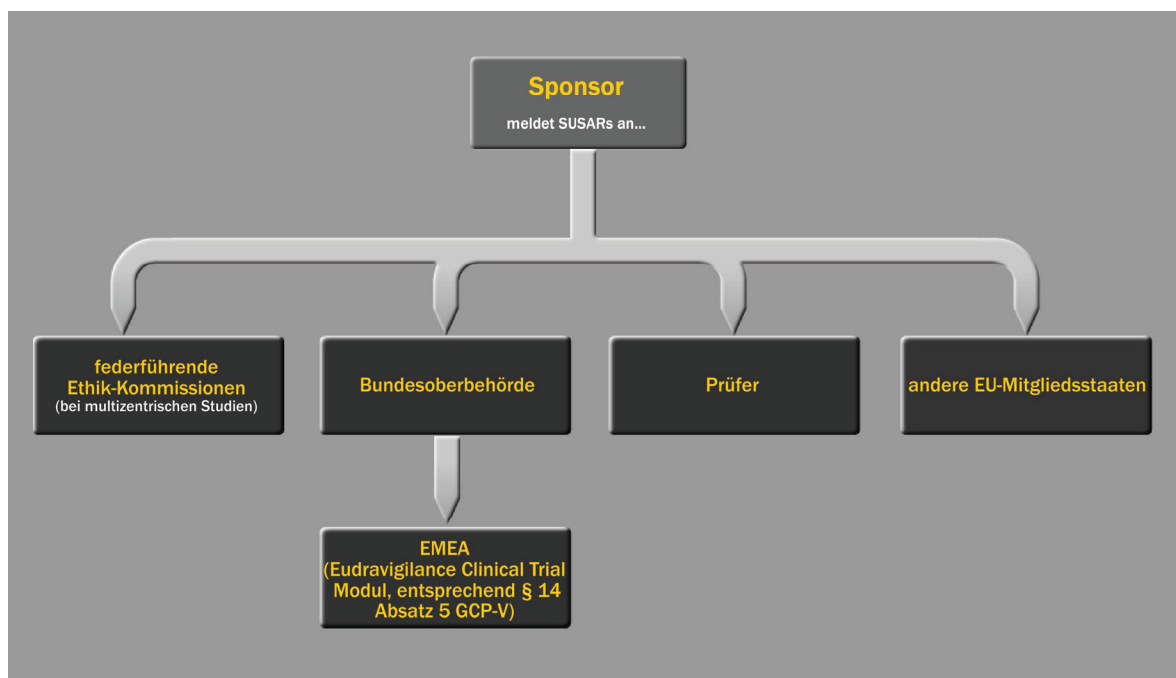


Abbildung 5: Kommunikationskette des SUSAR/SAE-Reportings

7.5 Änderung der Nutzen-Risiko-Relation

Hier regelt § 13 Abs. 4 GCP-V das Vorgehen:

„Der Sponsor unterrichtet unverzüglich, spätestens aber innerhalb von 15 Tagen nach Bekanntwerden, die zuständige Bundesoberbehörde, die zuständige Ethik-Kommission, und die zuständigen Behörden anderer Mitgliedsstaaten der EU und anderer Vertragsstaaten des Abkommens über den EWR, in deren Hoheitsgebiet die klinische Prüfung durchgeführt wird, über jeden Sachverhalt, der eine erneute Überprüfung der Nutzen-Risiko-Bewertung des Prüfpräparates erfordert. Hierzu gehören insbesondere

- 1. Einzelfallberichte von erwarteten schwerwiegenden Nebenwirkungen mit einem unerwarteten Ausgang,*
- 2. eine Erhöhung der Häufigkeit erwarteter schwerwiegender Nebenwirkungen, die sich ereigneten, nachdem die betroffene Person die klinische Prüfung bereits beendet hat,*
- 3. Verdachtsfälle schwerwiegender unerwarteter Nebenwirkungen, die sich ereigneten, nachdem die betroffene Person die klinische Prüfung bereits beendet hat,*
- 4. Ereignisse im Zusammenhang mit der Studiendurchführung oder der Entwicklung des Prüfpräparates, die möglicherweise die Sicherheit der betroffenen Personen beeinträchtigen können.“*

7.6 Vorzeitige Beendigung der Studie in einem Prüfzentrum

Das vorzeitige Ende in einer Prüfstelle ist der federführenden und der lokal zuständigen Ethik-Kommission unter Angabe der Gründe mitzuteilen. ^[42]

7.7 Unterbrechung oder Abbruch der klinischen Prüfung

§ 13 Abs. 8 GCP-V: *Wurde die klinische Prüfung durch den Sponsor abgebrochen oder unterbrochen, erfolgt die Unterrichtung innerhalb von 15 Tagen unter Angabe der Gründe für den Abbruch oder die Unterbrechung. [...] Ferner sind die Maßnahmen anzugeben, die zur Information (Prüfärzte, Studienteilnehmer), Überwachung und angemessenen Weiterbehandlung der Studienteilnehmer vorgenommen werden.* ^[42]

7.8 Reguläre Beendigung der klinischen Prüfung

§ 13 Abs. 8 GCP-V: *Der Sponsor unterrichtet die zuständige Behörde, die zuständige Ethik-Kommission und die zuständigen Behörden anderer Mitgliedsstaaten der EU und anderer Vertragstaaten des Abkommens über den EWR, in deren Hoheitsgebiet die klinische Prüfung durchgeführt wird, innerhalb von 90 Tagen über die Beendigung der klinischen Prüfung. [...]*

Innerhalb von einem Jahr ist ein zusammenfassender Abschlussbericht nachzureichen.^[42]

7.9 Erstellung eines Jahresberichtes

§ 13 Abs. 6 GCP-V: *Der Sponsor hat der zuständigen Ethik-Kommission, der zuständigen Bundesoberbehörde und den zuständigen Behörden anderer Mitgliedsstaaten der EU und anderer Vertragstaaten des Abkommens über den EWR, in deren Hoheitsgebiet die klinische Prüfung durchgeführt wird, während der Dauer der Prüfung einmal jährlich oder auf Verlangen eine Liste aller während der Prüfung aufgetretenen Verdachtsfälle schwerwiegender Nebenwirkungen sowie einen Bericht über die Sicherheit der betroffenen Personen vorzulegen.*

8. Auswertung der Prüfanträge

Um die Auswirkungen der im August 2004 in Kraft getretenen 12. AMG-Novelle auf die Arbeit der Ethik-Kommission Rostock und das Procedere der Antragstellung darstellen zu können, wurden sämtliche eingereichten Anträge zu Arzneimittelstudien aus den Vergleichszeiträumen der Jahre 2001, 2002 sowie 2005, 2006, 2007, 2008 gesichtet und auf formale und inhaltliche Vollständigkeit geprüft.

Im Anschluss erfolgte die Auswertung der durch die Ethik-Kommission aufgedeckten Mängel, fußend auf dem resultierendem Schriftverkehr und den zugehörigen Sitzungsprotokollen der jeweiligen Anträge.

Um die daraus gewonnenen Ergebnisse einer statistischen Auswertung zugänglich zu machen, war es erforderlich, im Vorfeld Kriterien zu schaffen, nach denen die im Rahmen der Überprüfung durch die Ethik-Kommission zu Tage geförderten Mängel eingeordnet und einem Vergleich unterzogen werden konnten.

Die Bildung dieser Kriterien erfolgte in direkter Ableitung der von der GCP-V geforderten Nachweise und Dokumente, welche in der Checkliste des Antrages auf zustimmende Bewertung einer Arzneimittelstudie gemäß 12. AMG Novelle der Ethik-Kommission Rostock gefordert werden. Den Kriterien, welche dem Schutz und der Information der Probanden in direkter Weise dienen, wurde aufgrund der Rolle der Ethik-Kommission als *Patientenschutzinstitution mit Behördencharakter* besonderes Gewicht zugewiesen.

Dabei wurde folgendes Datenfeld geschaffen, bei welchem die Erfüllung der einzelnen Items mit ja oder nein zu beantworten war:

Begleitschreiben:

- Titel der klinischen Prüfung angegeben
- EudraCT-Nummer erhalten
- Prüfplan-Code angegeben
- Angabe des Sponsors/Vertreter
- Angabe Leiter der klinischen Prüfung (LKP)
- Prüfarzt/-ärzte angeben
- Antrag bei BOB gestellt
- Kostenübernahmeerklärung beigelegt

Antrag auf Zustimmende Bewertung/Checkliste:

- Modul 1 beigelegt
- Modul 2 beigelegt
- Bestätigungsschreiben der EMEA für EudraCT-Nr.

Angabe von Namen, Bezeichnungen und Anschriften der/des:

- Prüfstellen/-labore
- Hauptprüfer
- Leiter der klinischen Prüfung
- Beteiligten Ethik-Kommissionen bei multizentrischen Prüfungen
- Prüferinformation bzw. SmPC beigelegt
- Aktuelle (prä-)klinische Daten beigelegt

Prüfplan:

- Beigelegt
- Unterzeichnet von Hauptprüfer/LKP
- Unterzeichnet von Sponsor oder Vertreter
- Vollständiger Titel angegeben
- Arbeitstitel angegeben
- EudraCT-Nr. angegeben
- Prüfplancode angegeben
- Fassung angegeben
- Datum angegeben
- Auflistung von Berichtspflichten
- Vorgehen bei SUSAR/AE angegeben
- Vorgehen bei vorzeitigem Studienabbruch angegeben
- Synopsis der Studie beigelegt

Studienrelevante Unterlagen

- Im Prüfplan angegeben
- Als Anlage beigelegt
- Unterlagen, für die betroffenen Personen beigelegt
- Verfahrensweise zum Einschluss betroffener Personen erläutert

Probandeninformation:

- Entsprechend Vorgaben der EK Rostock
- Anliegen der Studie erläutert
- Konzeption/Aufbau der Studie erläutert
- Zusätzliche Belastungen durch die Studie erläutert
- Risiken und Nebenwirkungen erläutert
- Notfalladresse bei UE sowie Name und Adresse des Prüfarztes angegeben
- Versicherungsmodalitäten erläutert und Unterlagen beigelegt
- Freiwilligkeit der Teilnahme, Möglichkeit der Nicht-Teilnahme sowie des jederzeitigen Widerrufs ohne Nachteile und ohne Angabe von Gründen erläutert
- Hinweis auf vertrauliche Behandlung der Daten

Probandeneinwilligung:

- Beigefügt
- Entsprechend Vorgaben/Muster der EK Rostock

Erklärung zum Datenschutz:

- Beigefügt
- Entsprechend Vorgaben/Muster der EK Rostock
- Angaben über Aufwandsentschädigung der betroffenen Personen beigefügt
- Nachweis über eine Versicherung der betroffenen Personen nach § 40 AMG
- Angaben über Finanzierung der klinischen Prüfung beigefügt
- Angaben zum Verhältnis zwischen Sponsor, Prüfarzt und -stelle beigefügt
- Qualifikationsnachweis für LKP, Hauptprüfer, Prüfarzt beigefügt
- Angaben zur Eignung der Prüfstelle beigefügt
- Ausnahmefall Prüfertätigkeit als“ Nicht-Arzt“ Begründung beigefügt
- Angaben zur Bildung und Verfahrensweise des DSMB/DMB beigefügt
- Auflistung der Unterlagen mit Angabe der Versionsnummer, Datum beigefügt
- Publikationsvereinbarung durch Sponsor

Bezüglich Erhebung und statistischer Auswertung sollte primär folgende Fragestellung verfolgt werden: Ergaben sich durch die Einführung der AMG-Novelle Veränderungen in Zahl oder Verteilung der bei Ersteinreichung vorhandenen Mängel durch die beschriebenen Veränderungen der 12. AMG-Novelle und dem damit einhergehenden, umfangreicheren Vorgang der Antragstellung? Erwartet wurde eine starke Zunahme inhaltlicher und formaler Mängel.

Kommentar:

Sämtliche Anträge, assoziierte Dokumente oder Teile davon unterliegen dem Verschluss und sind für unbefugte Personen nicht einsehbar. Einsicht und Auswertung erfolgten in dem Institut für Rechtsmedizin. Alle Ergebnisdarstellungen in dieser Arbeit unterliegen dem Prinzip der Vertraulichkeit und können deshalb nicht im Detail abgehandelt werden.

9. Ergebnisse

Aus dem Vergleichszeitraum vor 12. AMG-Novelle der Jahre 2001 und 2002 wurden n = 65 Anträge ausgewertet.

Aus dem Vergleichszeitraum nach 12. AMG-Novelle der Jahre 2005 bis 2008 wurden n = 22 Anträge ausgewertet.

Das Ziel, eine noch größere Zahl von Anträgen aus dem Vergleichszeitraum nach AMG-Novelle zur besseren Erfassung statistisch signifikanter Zusammenhänge zu rekrutieren, ließ sich nicht realisieren, da die Zahl der eingereichten Anträge, bei denen die EK Rostock als federführende Kommission angesprochen wurde, nach Einführung der AMG-Novelle im entsprechenden Vergleichszeitraum erheblich sank.

Für die Jahre 2001 und 2002 ergab sich folgendes Bild:

2001 wurden bei der EK Rostock 38 Anträge nach AMG gestellt, davon 13 fehlerfrei, entsprechend 34%, während 25 Anträge (66%) beanstandet wurden.

Im Folgejahr 2002 wurden bei der EK Rostock 27 Anträge nach AMG gestellt, davon 10 fehlerfrei, entsprechend 37%, während 17 Anträge (63%) beanstandet wurden.

Im Mittel beider Jahre wurden somit rund 65% der Anträge bemängelt.

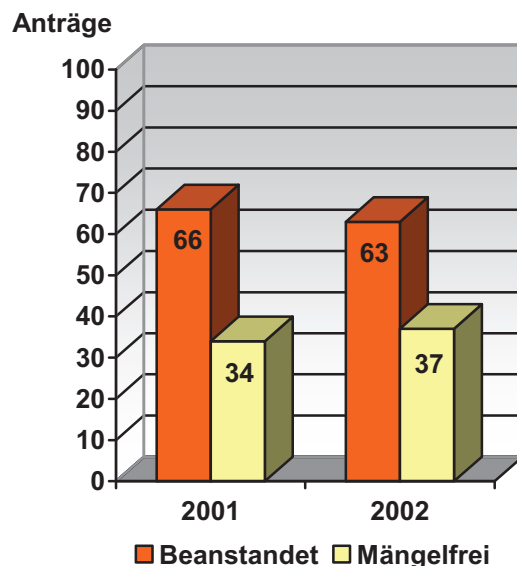


Abbildung 6: Zahl beanstandeter und mängelfreier Anträge 2001 und 2002 der EK Rostock

In den Jahren 2005, 2006, 2007 und 2008 wurden bei der EK Rostock insgesamt nur 22 Anträge nach AMG gestellt. Davon wurden 19 beanstandet, entsprechend 86%, während nur 3 Anträge als fehlerfrei betrachtet wurden.

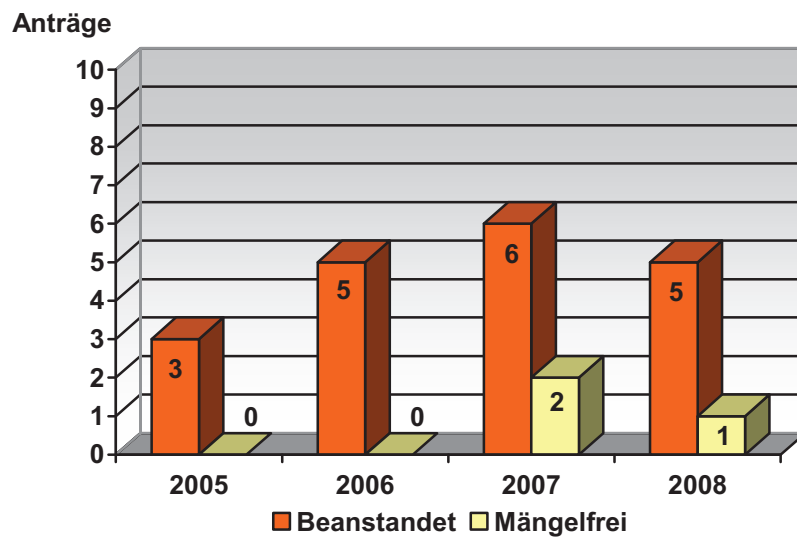


Abbildung 7: Zahl beanstandeter und mängelfreier Anträge 2005 bis 2008 der EK Rostock

Jahre 2001-2002	AMG-Studien 1-22 von 64										1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
Keine Hinweise durch EK																																
Begleitschreiben:																																
Titel der klinischen Prüfung angegeben																																
EudraCT-Nummer erhalten																																
Prüfplan-Code angegeben																																
Angabe des Sponsors/Vertreter																																
Angabe Leiter der klinischen Prüfung (LKP)																																
Prüfarzt/-ärzte angeben																																
Antrag bei BOB gestellt:																																
Kostenübernahmeerklärung beigelegt																																
Antrag auf Zustimmung Bewertung/Checkliste:																																
Modul 1 beigelegt																																
Modul 2 beigelegt																																
Bestätigungsschreiben der EMEA für EudraCT-Nummer																																
Name, Bezeichnungen und Anschriften angegeben von:																																
→ Prüfstellen/-labore																																
→ Hauptprüfer																																
→ Leiter der klinischen Prüfung																																
→ der beteiligten Ethik-Kommissionen bei multizentr. Prüfungen																																
Prüferinformation bzw. SmPC beigelegt																																
Aktuelle (prä-)klinische Daten beigelegt																																
Prüfplan beigelegt																																
▪ Unterzeichnet von																																
→ Hauptprüfer/LKP																																
→ Sponsor oder Vertreter																																
▪ Angabe von																																
→ vollständigem Titel																																
→ Arbeitstitel																																
→ EudraCT-Nummer																																
→ Prüfplancode																																
→ Fassung																																
→ Datum																																
▪ Auflistung von Berichtspflichten																																
▪ Vorgehen bei																																
→ SUSAR/AE angegeben																																
→ Vorzeitigem Studienabbruch angegeben																																
▪ Synopsis der Studie beigelegt																																
Studienrelevante Unterlagen																																
▪ Im Prüfplan angegeben																																
▪ Als Anlage beigelegt																																
Unterlagen für die betroffenen Personen beigelegt																																
Verfahrensweise zum Einschluss betroffener Personen erläutert																																
Probandeninformation beigelegt																																
→ entsprechend Vorgaben der EK Rostock																																
▪ Hinweis auf bzw. Beschreibung																																
→ des Anliegens der Studie																																
→ von Konzeption/Aufbau der Studie																																
→ der zusätzlichen Belastungen durch die Studie																																
→ von Risiken und Nebenwirkungen																																
→ Notfalladresse bei UE, Name und Adresse des Prüfarztes																																
→ Der Versicherungsmodalitäten und Beifügung der Unterlagen																																
→ Freiwilligkeit der Teilnahme																																
→ Hinweis auf vertrauliche Behandlung der Daten																																
Probandeneinwilligung beigelegt																																
→ entsprechend Vorgaben/Muster der EK Rostock																																
Erklärung zum Datenschutz beigelegt																																
→ entsprechend Vorgaben/Muster der EK Rostock																																
Angaben über Aufwandsentschädigung der betroffenen Personen																																
Nachweis einer Versicherung der betroffenen Personen § 40 AMG																																
Angaben über Finanzierung der klinischen Prüfung																																
Angaben zum Verhältnis zwischen Sponsor, Prüfarzt und -stelle																																
Qualifikationsnachweis für LKP, Hauptprüfer, Prüfarzt																																
Angaben zur Eignung der Prüfstelle																																
Ausnahmefall Prüfertätigkeit als "Nicht-Arzt" Begründung																																
Angaben zur Bildung und Verfahrensweise des DSMB/DMB																																
Auflistung der Unterlagen mit Angabe der Versionsnummer, Datum																																
Publikationsvereinbarung durch Sponsor																																
Formale Einreichung des Antrages korrekt																																

Tabelle 1: Mängel (rot hervorgehoben) der Anträge 1 - 22 (von 64) der Jahre 2001 – 2002.

[illegible]

Tabelle 2: Mängel (rot hervorgehoben) der Anträge 23 - 44 (von 64) der Jahre 2001 – 2002.

Jahre 2001-2002	AMG-Studien 45-64 von 64	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4
Keine Hinweise durch EK																						
Begleitschreiben:																						
Titel der klinischen Prüfung angegeben																						
EudraCT-Nummer erhalten																						
Prüfplan-Code angegeben																						
Angabe des Sponsors/Vertreter																						
Angabe Leiter der klinischen Prüfung (LKP)																						
Prüfarzt/-ärzte angegeben																						
Antrag bei BOB gestellt:																						
Kostenübernahmeerklärung beigelegt																						
Antrag auf Zustimmung Bewertung/Checkliste:																						
Modul 1 beigelegt																						
Modul 2 beigelegt																						
Bestätigungsschreiben der EMEA für EudraCT-Nummer																						
Name, Bezeichnungen und Anschriften angegeben von:																						
→ Prüfstellen/ -labore																						
→ Hauptprüfer																						
→ Leiter der klinischen Prüfung																						
→ der beteiligten Ethik-Kommissionen bei multizentr. Prüfungen																						
Prüferinformation bzw. SmPC beigelegt																						
Aktuelle (prä-)klinische Daten beigelegt																						
Prüfplan beigelegt																						
▪ Unterzeichnet von																						
→ Hauptprüfer/LKP																						
→ Sponsor oder Vertreter																						
▪ Angabe von																						
→ vollständigem Titel																						
→ Arbeitstitel																						
→ EudraCT-Nummer																						
→ Prüfplancode																						
→ Fassung																						
→ Datum																						
▪ Auflistung von Berichtspflichten																						
▪ Vorgehen bei																						
→ SUSAR/AE angegeben																						
→ Vorzeitigem Studienabbruch angegeben																						
▪ Synopsis der Studie beigelegt																						
Studienrelevante Unterlagen																						
▪ Im Prüfplan angegeben																						
▪ Als Anlage beigelegt																						
Unterlagen, für die betroffenen Personen beigelegt																						
Verfahrensweise zum Einschluss betroffener Personen erläutert																						
Probandeninformation beigelegt																						
→ entsprechend Vorgaben der EK Rostock																						
▪ Hinweis auf bzw. Beschreibung																						
→ des Anliegens der Studie																						
→ von Konzeption/Aufbau der Studie																						
→ der zusätzlichen Belastungen durch die Studie																						
→ von Risiken und Nebenwirkungen																						
→ Notfalladresse bei UE, Name und Adresse des Prüfarztes																						
→ Der Versicherungsmodalitäten und Beifügung der Unterlagen																						
→ Freiwilligkeit der Teilnahme																						
→ Hinweis auf vertrauliche Behandlung der Daten																						
Probandeneinwilligung beigelegt																						
→ entsprechend Vorgaben/Muster der EK Rostock																						
Erklärung zum Datenschutz beigelegt																						
→ entsprechend Vorgaben/Muster der EK Rostock																						
Angaben über Aufwandsentschädigung der betroffenen Personen																						
Nachweis einer Versicherung der betroffenen Personen § 40 AMG																						
Angaben über Finanzierung der klinischen Prüfung beigelegt																						
Angaben zum Verhältnis zwischen Sponsor, Prüfarzt und -stelle																						
Qualifikationsnachweis für LKP, Hauptprüfer, Prüfarzt beigelegt																						
Angaben zur Eignung der Prüfstelle beigelegt																						
Ausnahmefall Prüfertätigkeit als "Nicht-Arzt" Begründung beigelegt																						
Angaben zur Bildung und Verfahrensweise des DSMB/DMB																						
Auflistung der Unterlagen mit Angabe der Versionsnummer, Datum																						
Publikationsvereinbarung durch Sponsor																						
Formale Einreichung des Antrages korrekt																						

Tabelle 3: Mängel (rot hervorgehoben) der Anträge 45 - 64 (von 64) der Jahre 2001 – 2002.

Jahre 2005-2008	AMG-Studie	1-22	von	22	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
Keine Hinweise durch EK																										
Begleitschreiben:																										
Titel der klinischen Prüfung angegeben																										
EudraCT-Nummer erhalten																										
Prüfplan-Code angegeben																										
Angabe des Sponsors/Vertreter																										
Angabe Leiter der klinischen Prüfung (LKP)																										
Prüfarzt/-ärzte angeben																										
Antrag bei BOB gestellt:																										
Kostenübernahmeerklärung beigelegt																										
Antrag auf Zustimmende Bewertung/Checkliste:																										
Modul 1 beigelegt																										
Modul 2 beigelegt																										
Bestätigungsschreiben der EMEA für EudraCT-Nummer																										
Name, Bezeichnungen und Anschriften angegeben von:																										
→ Prüfstellen/ -labore																										
→ Hauptprüfer																										
→ Leiter der klinischen Prüfung																										
→ der beteiligten Ethik-Kommissionen bei multizentr. Prüfungen																										
Prüferinformation bzw. SmPC beigelegt																										
Aktuelle (prä-)klinische Daten beigelegt																										
Prüfplan beigelegt																										
▪ Unterzeichnet von																										
→ Hauptprüfer/LKP																										
→ Sponsor oder Vertreter																										
▪ Angabe von																										
→ vollständigem Titel																										
→ Arbeitstitel																										
→ EudraCT-Nummer																										
→ Prüfplancode																										
→ Fassung																										
→ Datum																										
▪ Auflistung von Berichtspflichten																										
▪ Vorgehen bei																										
→ SUSAR/AE angegeben																										
→ Vorzeitigem Studienabbruch angegeben																										
▪ Synopsis der Studie beigelegt																										
Studienrelevante Unterlagen																										
▪ Im Prüfplan angegeben																										
▪ Als Anlage beigelegt																										
Unterlagen, für die betroffenen Personen beigelegt																										
Verfahrensweise zum Einschluss betroffener Personen erläutert																										
Probandeninformation beigelegt																										
→ entsprechend Vorgaben der EK Rostock																										
▪ Hinweis auf bzw. Beschreibung																										
→ des Anliegens der Studie																										
→ von Konzeption/Aufbau der Studie																										
→ der zusätzlichen Belastungen durch die Studie																										
→ von Risiken und Nebenwirkungen																										
→ Notfalladresse bei UE, Name und Adresse des Prüfarztes																										
→ Der Versicherungsmodalitäten und Beifügung der Unterlagen																										
→ Freiwilligkeit der Teilnahme																										
→ Hinweis auf vertrauliche Behandlung der Daten																										
Probandeneinwilligung beigelegt																										
→ entsprechend Vorgaben/Muster der EK Rostock																										
Erklärung zum Datenschutz beigelegt																										
→ entsprechend Vorgaben/Muster der EK Rostock																										
Angaben über Aufwandsentschädigung der betroffenen Personen																										
Nachweis einer Versicherung der betroffenen Personen § 40 AMG																										
Angaben über Finanzierung der klinischen Prüfung beigelegt																										
Angaben zum Verhältnis zwischen Sponsor, Prüfarzt und -stelle																										
Qualifikationsnachweis für LKP, Hauptprüfer, Prüfarzt beigelegt																										
Angaben zur Eignung der Prüfstelle beigelegt																										
Ausnahmefall Prüfertätigkeit als "Nicht-Arzt" Begründung beigelegt																										

Tabelle 4: Mängel (rot hervorgehoben) der Anträge 1 - 22 (von 22) der Jahre 2005 – 2008.

10. Diskussion

Die Ausgangshypothese einer starken Zunahme formaler und inhaltlicher Mängel durch das erheblich umfangreichere Antragsprozedere konnte bestätigt werden:

Die Zahl der bemängelten Anträge im Zeitraum nach AMG-Novelle gegenüber dem entsprechenden Vergleichszeitraum erhöhte sich signifikant von 65 auf 86%. In der Verteilungshäufigkeit auf die einzelnen Items für die geprüften Anträge der EK Rostock haben sich allerdings keine statistisch fassbaren Veränderungen ergeben.

Bei genauerer Betrachtung der gesichteten Anträge im Vergleichszeitraum nach AMG-Novelle fällt allerdings auf, dass die gesichteten Anträge im Gegensatz zum Vergleichszeitraum vor AMG-Novelle fast ausnahmslos nicht mehr durch forschende Ärzte oder die Sponsoren selbst, sondern durch Clinical Research Organisations (CROs) hinterlegt wurden. Es zeigt sich, dass trotz der vermehrten Entstehung der für diesen Bereich spezialisierten Dienstleistungsunternehmen die gestiegenen Anforderungen bei Planung und Antragstellung klinischer Studien mit Arzneimitteln dem Anschein nach nicht gänzlich aufgefangen werden konnten.

Kommentar:

Clinical Research Organisations (CROs): Sie übernehmen im Sinne eines Dienstleisters der Arzneimittelindustrie Planung, Durchführung und – in diesem Zusammenhang besonders wichtig – auch die Antragstellung der klinischen Studien bei BfArM und Ethik-Kommissionen. Als Pendant der universitären Forschung seien an dieser Stelle die durch das BMBF etablierten und geförderten Koordinierungszentren für klinische Studien (KKS) genannt, deren Portfolio – abgesehen von der Zielgruppe – dem der CROs weitgehend ähnelt. Darüber hinaus sollte jede medizinische Fakultät ein KKS vorhalten, da besonders der klinisch tätige Forscher mit seinen vielfältigen ärztlichen und universitären Aufgaben den nötigen Aufwand in Zusammenhang mit Antragstellung und Durchführung einer klinischen Studie kaum mehr betreiben kann. [4, 5, 8, 9, 37]

Wie schon im Ergebnisteil zu erkennen war, ist es mit dem Inkrafttreten der 12. AMG-Novelle zu einem erheblichen Rückgang der Antragseingänge bei der EK Rostock gekommen.

Einer der Gründe für den Antragsrückgang bildete der - durchaus verständliche - Wunsch vieler Antragsteller, geplante Studien noch vor AMG-Novellierung zu initiieren um dem umfangreicheren Antragsprozedere und den weiteren einhergehenden Pflichten zu entgegen. Einen Beleg für diese „Bevorratung“ bilden dabei die jährlichen Bearbeitungsstatistiken des BfArM [24] in denen sich dieser (bundesweite) Trend für die Übergangsjahre an der

Zahl offener Anträge besonders im Zeitraum vor Einführung der AMG-Novelle (August 2004) ableiten lässt:

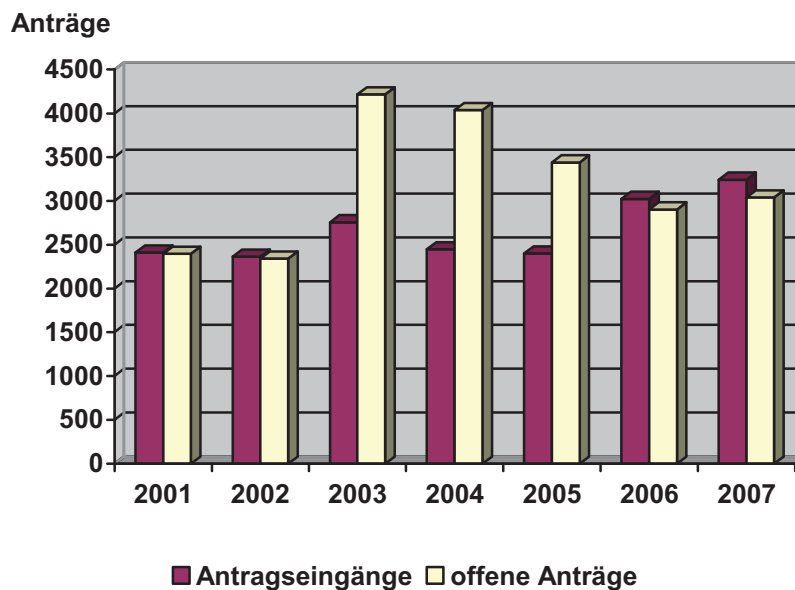


Abbildung 8: Auszug der Bearbeitungsstatistiken des BfArM für die Jahre 2001 bis 2007. ^[24]

10.1 Mängel in den probandenspezifischen Unterlagen

Da sich die von der Ethik-Kommission Rostock – auch Online – zur Verfügung gestellten Informationen und Vorgaben für Einreichung und Bearbeitung –besonders in Bezug auf die Information der Probanden und deren Absicherung – von vielen Antragstellern nicht beachtet wurden, führte dies immer wieder zu vermeidbaren Problemen und Verzögerungen bei der Bearbeitung vieler Anträge. Als bedenklich muss in diesem Zusammenhang die – besonders auch nach AMG-Novellierung – unverändert hohe Zahl von fehlerhaften Probandeninformationen und -einwilligungen gewertet werden, bei denen die Beschreibung der zusätzlichen Belastungen und Risiken geplanter Studien oder der Verständlichkeit teilweise grob vernachlässigt wurden, oder die Probanden mangelhaft (fehlender/unvollständiger Versicherungsschutz) abgesichert wurden.

Zu diesen sensiblen Items, denen die EK Rostock durchweg besondere Aufmerksamkeit widmet, zählen auch die häufig monierten Datenschutzerklärungen. Abgesehen von formalen Aspekten sind es dabei immer wieder unvollständige, fehlende oder gar falsche Informationen über Speicherung, Verwendung oder Löschung der im Rahmen der Studien geplanten Datenerhebungen.

Die in dieser Häufigkeit aufgedeckten Mängel bei Information und Einwilligung der Probanden überrascht auch deshalb, weil die Ethik-Kommissionen spätestens mit der verbind-

lichen Einführung der 12. AMG-Novelle wie an anderer Stelle schon hervorgehoben den Charakter einer Patientenschutzbehörde erhalten hat. Unverständlich auch in Anbetracht der seitens der Ethik-Kommission Rostock immer wieder signalisierten Bereitschaft, bei offenen Fragen und kritischen Aspekten schon im Vorfeld der Antragstellung entsprechende Unterstützung zu leisten.

Die übrigen Mängel erscheinen in beiden Vergleichszeiträumen vielfältig und reichen von formalen Aspekten, wie beispielsweise orthographischen und grammatikalischen Mängeln in den verschiedenen Unterlagen über das Fehlen wichtiger Dokumente bis hin zu gravierenden Fehlern im Studiendesign, die eine statistisch glaubwürdige und vergleichbare Aussage der eingereichten Studie zu ihrem geplanten Ende hin fraglich erscheinen lassen.

10.2 Verbesserungsmöglichkeiten für Antragsteller

Dem Wortsinn folgend, darf von der Probandeninformation erwartet werden, dass sie Ihren Adressaten, den Probanden, beginnend mit dem Studientitel umfassend über Anliegen, Ablauf sowie mögliche Risiken und zusätzliche Belastungen die in Verbindung mit der Teilnahme an einer geplanten Studie auftauchen, informiert. Bei Abschluss einer Probandenversicherung (mit entsprechender Laufzeit!) müssen diese Unterlagen beigelegt werden. Notfalladresse, Name und Anschrift des Prüfarztes müssen angegeben werden. Der Hinweis auf Freiwilligkeit, Nicht-Teilnahme und jederzeitige Möglichkeit des Widerrufs ohne Angabe von Gründen und natürlich ohne Nachteile für eine weitere Behandlung darf ebenfalls nicht fehlen, genauso wie der Hinweis auf Vertraulichkeit. Ist die Untersuchung von Kernen des Probanden geplant, ist dies in der geforderten Form auszuweisen. Die Probandeninformation hat dies fehlerfrei in einem dem Wort- und Schriftverständnis des Normalbürgers entsprechenden Text zu erläutern. wissenschaftliche bzw. medizinische Fachtermini sollten weitestgehend vermieden werden. Wo dies nicht zu umgehen ist, müssen diese Begriffe so umschrieben werden, dass Sie für den Laien verständlich sind. Werden Kinder in die Studie einbezogen, so ist eine kindgerechte Form zu erstellen.

Werden unterschiedliche Gruppen, beispielsweise unterschiedliche Patientengruppen und/oder gesunde Kontrollpersonen, in eine Studie einbezogen, sollte jede Gruppe eine gesonderte und speziell auf sie abgestimmte Patienten-/Probandeninformation erhalten. Aus der Patienten-/Probandeninformation hat für den Teilnehmer unmissverständlich hervorzugehen, dass es sich um die Erprobung einer neuen Methode handelt, die von der Standardtherapie abweicht. Besonders wichtig im Rahmen von Arzneimittelstudien ist der Hinweis, ob das Arzneimittel zugelassen ist oder nicht.

Bei – ebenfalls allgemeinverständlicher – Erstellung der Probandeneinwilligung ist zu beachten, dass eine Bevorratung der Zustimmung zum späteren Ausbau einer Studie ethisch und rechtlich bedenklich ist und nicht akzeptiert wird. In praxi bedeutet dies, dass pauschale Formulierungen wie „Zustimmung zu allen nötigen Blut- und Gewebeentnahmen“ unzulässig sind. Sind beispielsweise laut Studienplanung für jeden Probanden zwei Blutentnahmen vorgesehen, darf eine weitere Blut- oder Gewebeentnahme nicht ohne Zustimmung des Probanden erfolgen. Der Patient gibt seine Zustimmung nur für die in der Probandeninformation und -einwilligung geschilderten Maßnahmen. Eine Zustimmung für die Untersuchung der Kernsäuren ist auch hier gesondert und in der geforderten Form einzuholen.

Die Datenschutzeinwilligung darf bei der EK Rostock in die Patienteneinwilligung integriert werden. Die Form entsprechend Bundesdatenschutzgesetz ist dabei zu wahren (Einkästelung).

Kommentar:

Die von der Ethik-Kommission abgeforderten Standards dienen letztlich auch dem Schutz des forschenden Arztes:

Jedes unerwünschte Ereignis kann unabhängig von der Schwere bei Unzulänglichkeiten in Aufklärung und Einwilligung zu drastischen Konsequenzen für den Arzt und/oder Forscher werden: Dabei ist die Blutentnahme ohne erneute Einwilligung zu anderen als den beschriebenen Zwecken ebenso zu nennen wie die Weiterverwertung von entnommenem Körpermaterial ohne Zustimmung der Probanden oder die Weitergabe oder -verarbeitung von Probandendaten ohne Wissen oder Zustimmung derselben. Schon diese beispielhaften, einfachen Konstellationen sind im Zweifel mit erheblichen Strafen bewehrt. Nimmt ein Proband gar körperlichen Schaden durch ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis finden Unterlagen wie Patienteninformation, -einwilligung und Versicherungsschutz schnell wieder höchstes Interesse.

Die Erstellung eines Antrages an die Ethik-Kommission – ganz besonders bei Arzneimittelstudien – ist zweifellos von großem Aufwand begleitet. Dies darf aber auch in Zukunft nicht dazu führen, dass der Schutz der Probanden und (!) des Forschers geschmälert wird.

10.3 Originalauszüge aus Bewertungen der Ethik-Kommission

Einen praxisnahen Einblick in die Behandlung der Anträge durch die EK Rostock und die Kommunikation mit den Antragstellern geben Originalauszüge aus bisherigen Mängelrügen zu 28 AMG-Studien, die den Antragstellern zur Beachtung und Überarbeitung zugegangen sind. Die Auswahl soll einen breiten und repräsentativen Überblick über die häufigsten Fehler der Antragsteller und das Verhalten der Ethik-Kommission im jeweiligen Fall ermöglichen. Um die Anonymität sowohl beteiligter Personen und Institutionen als auch die Vertraulichkeit der entsprechenden Studieninhalte zu gewährleisten, wurden entsprechende Absätze getilgt.

- *„Der für Nichtmediziner schwerverständliche Studientitel sollte zumindest in der Probandeninformation/ -einwilligung verständlich beschrieben werden; In der Patienteninformation muss hinter das Wort "vermehrt" ein Komma gesetzt werden. Hiermit wird klargestellt, dass die entnommenen Gewebszellen "vermehrt und untersucht" werden; In der Einverständniserklärung wird zwar auf die Anonymisierung der Daten hingewiesen, jedoch muss auch die evtl. Weitergabe der Daten in anonymisierter Form erwähnt werden; Patienten müssen darüber informiert werden dass das gewonnene Gewebe auch genetisch untersucht wird. Ein entspr. Hinweis muss in der Patienteninformation gegeben und durch Einkastelung hervorgehoben werden.“*
- *„Es sollte ein Hinweis in die Patienteninformation aufgenommen werden, der den Patienten darüber informiert, dass zusätzliche Untersuchungen mit dem entnommenen Blut vorgenommen werden.“*
- *„Sollte der Patient seine Bereitschaft zu Teilnahme an der Studie zurückziehen, ist der Patient darüber zu informieren, dass mit dem Austritt aus der Studie die DNA unverzüglich vernichtet wird.“*
- *„Der Patienteninformation ist nicht zu entnehmen worum es bei dieser Studie im engeren Sinne geht.“*
- *„In der Patienteninformation sollte [...] folgende Ergänzung vorgenommen werden: Eine Probandenversicherung wurde nicht abgeschlossen.“*
- *„Die Probandeninformation und -Einwilligungserklärung ist zu ergänzen. Die Kommission gibt hierzu folgende Hinweise: Der Titel der Studie ist in die Probandeninformation und -einwilligungserklärung aufzunehmen.“*
- *„Die Unterlagen wurden vollständig eingereicht. Jedoch wurden die Hinweise der Ethik-Kommission [...] nicht berücksichtigt. Die Kommission bittet darum, dass diese Eingang in die Unterlagen finden. Da bereits ein Votum der Ethik-Kommission vorliegt, können die nachfolgenden Hinweise bzw. Empfehlungen nur optional sein: a) Die Einwilligung der Eltern und die Einwilligung der Kinder sind auf getrennten Formularen einzuholen. b) Es wird angeregt, zusätzlich eine kindgerechte Patientenaufklärung und -einwilligungserklärung zu erarbeiten. Die Ethik-Kommission weist darauf hin, dass bei Kindern über 14 Jahren die Einwilligung der Eltern nicht unbedingt erforderlich ist.“*

- „Die Ethik-Kommission regt an, in die Patienteneinwilligungserklärung den Titel der Studie mit aufzunehmen. Auf Seite XX der Patienteninformation ist die angegebene Nummer der Versicherungspolice mit der Kenn-Nummer des Versicherungsscheines abzugleichen. Es gilt die Versicherungsschein-Nummer.“
- „In der Patienteninformation regen wir folgende Änderungen an: Auf S. XX sollte optisch hervorgehoben auf die Beeinträchtigung der Fahrsicherheit hingewiesen werden. Der Hinweis sollte auch die Zeitdauer der Beeinträchtigung der Fahrsicherheit einschließen. - Wir weisen darauf hin, dass üblicherweise die Versicherungsbedingungen zur Patientenversicherung vorgelegt werden müssen. Die Passage zu den Versicherungsleistungen und Obliegenheiten ist juristisch nicht ganz eindeutig und könnte gestrichen werden. - Es empfiehlt sich, der Einverständniserklärung das Thema der Studie voranzustellen. - Üblicherweise erfolgt in der Einverständniserklärung auch ein Hinweis auf die Aufklärung zum Versicherungsschutz. Bevor die Studie begonnen wird, ist eine Übersicht der Prüfarzte nachzureichen.“
- „Die Patienteninformation ist zu überarbeiten. Die Kommission gibt hierzu folgende Hinweise: Seite XXAbsatz: "neues Mittel wird zugelassen" Hier sollte als Nachsatz dargestellt werden, worin der Vorteil des neuen [...] mittels besteht. - Seite XX, Pkt. XX: Die Konzeption sollte nicht Gegenstand der Patienteninformation sein. An dieser Stelle sind Art der Studiendurchführung/Untersuchungen der Patienten aus der Information herauszunehmen und durch allgemeinverständliche Formulierungen zum Procedere auszutauschen - Der Pkt. XX und XX sollten in der Reihung ausgetauscht werden. Den Patienten muss dargestellt werden, dass die Anwendung des Mittels [...] in einer zusätzlichen Untersuchung geprüft wird und die nachfolgende [...] Intervention nicht ersetzen kann. - Es muss klar zum Ausdruck kommen, dass die Behandlung mit dem neuen Mittel [...] sich noch im Versuchsstadium befindet. - [...] - Im Pkt. XX sind der Name der Gesellschaft, die Adresse sowie die Versicherungsnummer mit anzugeben. - Zu den Risiken und Nebenwirkungen des Mittels [...] sollten die Patienten darüber informiert werden, dass derzeit keine Risiken und Nebenwirkungen bekannt sind. Die Versicherungspolice ist vor Beginn der Studie der EK vorzulegen und den Patienten bekannt zu machen. Der Studienantrag ist vom Studienleiter zu unterschreiben. Aufgrund des experimentellen Charakters der Studie sei noch einmal gesondert darauf hingewiesen, dass die zuständige Arzneimittelüberwachungsbehörde zu informieren ist.“
- „Die Patienteninformation und -einwilligungserklärung sind entsprechend den Hinweisen der EK neu zu bearbeiten. Die Patienteneinwilligung betrifft ausschließlich die Studie. Aus diesem Grunde entfällt die Aufklärung über etwaige Risiken, da diese sich auf den medizinisch indizierten, operativen Eingriff beziehen, über den gesondert aufgeklärt werden muss. Weiterhin ist die persönliche Anschrift des Prüfarztes in der Patienteninformation und -einwilligung zu streichen und durch die Anschrift der zuständigen Klinik zu ersetzen. In der Patienteneinwilligung sind die Formulierungen bezüglich des "Auftraggebers" und der "offiziellen Vertreter" zu streichen, da diese nicht eindeutig sind. Gleichmaßen ist das Deckblatt des Antrages an das Projekt zu adaptieren [...]. Die EK regt an, Namen und vollständige Titel der beteiligten Prüfarzte anzuführen.“
- „1. Obwohl der Datenschutzpassus auf einem gesonderten Informationsblatt für den Probanden beigefügt ist, muss dieser entsprechend den Vorgaben des BDSG eingekastelt hervorgehoben werden. 2. Auf S. XX der Patienteninformation empfiehlt sich unter der Rubrik "Rechtliche Aspekte" folgende Formulierung: "(...) nach den Prinzipien des Weltärztebundes in der aktuellen Revision“.

3. Die in der Patienteninformation ausgewiesene Versicherungsnummer ist nicht identisch mit der Nummer im Versicherungsschein. Dieses muss berichtigt werden. - Mit der Studie kann erst begonnen werden, wenn die fett hervorgehobenen Auflagen erfüllt sind.“

- „1. Die in der Patienteninformation ausgewiesene Versicherungsnummer ist nicht identisch mit der Nummer, die im Versicherungsschein angegeben ist. 2. Der auf S. XX der Patienteninformation gegebene Hinweis, dass die Ethik-Kommission der [...] Ärztekammer für den Schutz der Rechte von freiwilligen Studien-Patienten verantwortlich sei, ist juristisch so nicht zutreffend und sollte gestrichen werden. 3. Die Kommission regt an, auf S. XX eine abschwächende Formulierung zu wählen. Vorschlag: „möglicherweise werden Sie keinen direkten Nutzen aus der Studienteilnahme ziehen.“
- „1. Da im Rahmen der Studie genetische Untersuchungen stattfinden, muss die Patienteninformation den Standards angepasst werden (eingekästelte DNA-Aufklärung). Über Teil 2 der Untersuchungen wird bisher nicht aufgeklärt, dieses muss ergänzend erfolgen. 2. Da hier kein zusätzliches Risiko für den Patienten besteht, ist auf den Abschluss einer Probandenversicherung verzichtet worden. Die geplante Studie sollte auch in der Verwaltung der Med. Fakultät angezeigt werden. Auf diesem Wege wird über die Haftpflichtversicherung des Klinikums ein Versicherungsschutz für die zusätzliche Blutentnahme hergestellt.“
- „In der Patienteninformation sollte für den Fall, dass eine zweite bzw. dritte Biopsie durchgeführt wird, die Patientin über die Gründe informiert werden.“
- „1. In der Patienteninformation wird der Patient u. a. darüber informiert, dass es nach der [...] zu 2 Blutentnahmen (am 30. Tag und nach 6 Monaten) kommt. Hier sollte zusätzlich auch die erforderliche Blutmenge (mL) angegeben werden. 2. Hinsichtlich der sog. Rücktrittsklausel in der Patienteninformation schlägt die Kommission vor, folgende Ergänzung auf Seite XX von XX vorzunehmen: (Sollten Sie Ihre Teilnahme) „vorzeitig abbrechen, können Sie dies jederzeit ohne Angaben von Gründen und ohne dass sich aus dieser Entscheidung negative Auswirkungen auf Ihre weiterführende Behandlung ergeben.“ 3. Die Patienteninformation und die Einwilligungserklärung müssen getrennt voneinander dem Patienten vorgelegt werden. Auf beiden Formularen ist der Titel der Studie vollständig wiederzugeben. 4. In der Patienteninformation sollte im Zusammenhang mit der Probandenversicherung für den etwaigen Notfall die Telefonnummer der Versicherung angegeben werden. Die Kommission geht im übrigen davon aus, dass sich die Laufzeit der Versicherung stillschweigend jeweils um ein Jahr verlängert. 5. Hinsichtlich der Ausschlusskriterien besteht eine Diskrepanz hinsichtlich der Angaben zur Lebenserwartung. Auf Seite XX des Prüfplanes wird hier von mindestens 24 Monaten ausgegangen, im Appendix B dagegen lediglich von 12 Monaten. 6. Der Datenschutzpassus in der Einwilligungserklärung berücksichtigt nicht, dass auch ausländische Überwachungsbehörden in die patientenbezogenen Unterlagen Einsicht nehmen können. Ergänzungsvorschlag: "Da die Studie in mehreren Ländern durchgeführt wird, bin ich ebenfalls mit der Einsichtnahme durch die zuständigen ausländischen Überwachungsbehörden in meine personenbezogenen Krankheitsdaten/Studiendaten einverstanden.“
- „1. Die Hinweise der Ethik-Kommission der Med. Fakultät der Universität [...] wurden nicht in die Patienteninformation eingearbeitet. Es finden sich weitere zum Teil unvollständige Sätze die entsprechend zu berichtigen sind. 2. Der Hinweis auf S. XX, Punkt XX der Patienteninformation - offensichtlich dem Versicherungsvertrag entnommen - ist im Falle der Patientenversicherung

zumindest als problematisch anzusehen und sollte umformuliert werden. 3. Der Obduktionspassus ist nach Auffassung der Ethik-Kommission nicht erforderlich. Wenn allerdings die Versicherung diesen für unverzichtbar hält, sollte er deutlich hervorgehoben werden und vom Patienten eigenhändig unterzeichnet worden sein.“

- „Nach dem Regeln des Medizinrechtes sind die Patienteninformation einerseits und die Patienteneinwilligung andererseits auf unterschiedlichen Formularen auszuweisen. Dabei muss ein Studientitel vorgegeben sein. Des Weiteren muss bei der Patienteneinwilligung sowohl die Unterschrift des Patienten als auch des aufklärenden Arztes angegeben sein. Weiterhin muss den Patienten mitgeteilt werden, dass sie jederzeit ohne Angaben von Gründen und ohne Benachteiligung austreten können. Schließlich muss die Patienteneinwilligung eine Information zum Datenschutz enthalten. Wir schlagen Ihnen die in der Anlage beigefügte Formulierung zum Datenschutz vor.“

- „1. In der Einverständniserklärung ist der Studientitel auszuweisen. 2. Da es sich um eine Promotionsarbeit handelt, sollte bei den Befragten in der Einverständniserklärung auch das Einverständnis hinsichtlich beabsichtigter Publikationen eingeholt werden. 3. In die Einverständniserklärung ist in Anbetracht der umfassenden Befragung eine Rücktrittsklausel aufzunehmen. Jedem Befragten soll damit die Möglichkeit eingeräumt werden, aus der Befragung ohne Angaben von Gründen auszusteigen. In Anbetracht der Fragestellung sollte dem Probanden vor Beginn des Interviews die Zielstellung der Studie erläutert werden.“

- „1. In der Patienteneinwilligung ist auf S. XX ist ausgewiesen, über welche Untersuchungen der Patient aufgeklärt worden ist. Dabei ist die Formulierung "u. v .a." herauszunehmen. 2. Es fehlt ein Hinweis auf den Versicherungsschutz; ein solcher ist aufzunehmen. 3. Der Hinweis auf die Verkehrstauglichkeit (S. XX) muss hervorgehoben werden (unterstreichen oder Fettdruck) 4. Die Datenschutzklausel ist hervorzuheben (Kästchen oder Fettdruck) 5. Auf Seite XX ist in die Rücktrittsklausel der Zusatz aufzunehmen " ohne Angaben von Gründen". 6. In der Patientenaufklärung muss hinsichtlich des Versicherungsschutzes eine entsprechende Kapitalgesellschaft ausgewiesen werden. Die Angabe n. V. (nicht eingetragener Verein) ist keine nach den Vorgaben des AMG zulässige Versicherungsgesellschaft. 7. Bei der Einwilligung der Spender ist der Passus herauszunehmen, dass die Präparate [...] sich auch in Depots anderer Kliniken befinden können. Dieser Hinweis bezieht sich auf die Universitätsklinik in [...] und trifft hier nicht zu. 8. Des weiteren ist gem. S. XX, Abs. XX, darauf hinzuweisen, dass der Versicherungsschutz ausfällt. Der Terminus "Haftung ausschließlich selbst" erscheint hier nicht zutreffend. 9. Bei der Auflistung der Studienzentren ist die Universitätsklinik Rostock nicht ausgewiesen und zu ergänzen. 10. Die Erklärung der Antragsteller "Zum ausreichenden Gefühl einer Beratung" durch die EK der LÄK [...] wird zur Kenntnis genommen. Allerdings erfolgt die Beratung gem. § 15 der Berufsordnung für Ärzte in Mecklenburg-Vorpommern; Sie gibt Antragsteller und Kommission keine Ermessensspielräume. Insofern betrachtet die Kommission die vorgelegte Erklärung als irrelevant.“

- „1. Der Datenschutzpassus muss hervorgehoben werden. (Kästchen oder Fettdruck) 2. Hinsichtlich des Hinweises auf die Deklaration von Helsinki ist statt der hier genannten auf "die aktuelle Version" hinzuweisen. 3. Sofern Proben für weitergehende molekularbiologische Untersuchungen mit Nukleinsäure vorliegen müssen, ist dafür eine gesonderte Einwilligungserklärung des Patienten erforderlich (Muster s. Webseiten der EK) 4. Hinsichtlich des Versicherungsschutzes ist zu klären, ob die zusätzlichen Blutentnahmen (45 ml) unter den Versicherungsschutz des Klinikums fallen.“

- „1. Da dem Patienten die Gewebeentnahme freisteht, muss hierfür eine gesonderte Einwilligung vorbereitet werden. 2. Hinsichtlich des Datenschutzes findet sich eine Diskrepanz zwischen der Einwilligungserklärung und der Probandenaufklärung. 3. Das Einsichtsrecht durch die Ethik-Kommission ist zu streichen.“

- „1. Der Versicherungsschutz besteht derzeit bis [...]. Es ist eine entsprechende Verlängerung der Laufzeit nachzureichen. 2. In die Patienteneinwilligung ist ein Hinweis auf den abgeschlossenen Versicherungsschutz aufzunehmen. 3. Der Passus, dass bei Studienabbruch die bis da hin erhobenen Daten nicht gelöscht werden können, ist zu streichen. Es besteht keine rechtliche Voraussetzung für diese Handhabung. Die Kommission bittet um Herreichung der Änderungen.“

- „1. Unter Punkt XX sollte der Hinweis auf die "letzte Fassung der Deklaration von Helsinki" dahingehend verändert werden, dass hier auf die "derzeit gültige Fassung" Bezug genommen werden muss. 2. In der Patienteninformation ist das Wort "Unkosten" zu ersetzen durch den Hinweis "Fahrtkosten werden erstattet". 3. Die eingereichte Einwilligungserklärung ist nicht vollständig zu-geleitet worden; um Ergänzung wird gebeten. 4. Die Datenschutzklausel ist fett hervorzuheben oder einzukasteln.“

- „1. Der Hinweis in der Patienteninformation hinsichtlich der Aussage zu bisherigen Studienergebnissen mit [...], suggeriert den Probandinnen möglicherweise Heilchancen, die jedoch im Rahmen dieser klinischen Studie erst geprüft werden sollen. Die Kommission empfiehlt daher statt der Aussage, "es hat bereits beachtliche Verkleinerungen des Tumors bewirkt" folgende einschränkende Formulierung zu wählen: "Diese Studienergebnisse haben uns ermutigt, [...] in Verbindung mit einem [...] Medikament namens [...] zu verabreichen." (o.ä.) 2. Auch in der verkürzten Patienteninformation zur Entnahme einer Gewebeprobe sollte neben dem Hinweis, dass alle Vorkommnisse im Rahmen der Studie dem Prüfarzt mitzuteilen sind, auch der Hinweis gegeben werden, die Versicherungsgesellschaft zu benachrichtigen. Dabei ist die komplette Adresse der Versicherungsgesellschaft einschl. Telefonnummer zu benennen. 3. Auch in der Patienteninformation muss der Hinweis auf Freiwilligkeit und auf die Rücktrittsklausel gegeben werden. 4. Der Hinweis in der Patienteninformation (S. XX), dass die im Rahmen der Studienteilnahme erhobenen Daten bei Abbruch bzw. Rücktritt des Probanden nicht gelöscht werden, steht im Widerspruch zu den rechtlichen Vorgaben des Bundesdatenschutzgesetzes. Er sollte herausgestrichen werden. 5. Des weiteren ist die Passage in der Patienteninformation (S. XX) "Meldung an die Behörden" überflüssig. Sie sollte weggelassen werden.“

- „1. In der Patienteninformation ist das Ziel der Studie zu verdeutlichen. 2. Das Procedere der Randomisierung ist den Eltern in der Patienteninformation darzustellen. 3. In der Einverständniserklärung ist der Datenschutzpassus entsprechend den bekannten Vorgaben der EK zu übernehmen. 4. Die Patienteninformation ist hinsichtlich der altersgerechten Ansprache der Probanden bzw. Eltern/Betreuer noch einmal durchzusehen.“

- „1. Die Ein- und Ausschlusskriterien sind deutlich darzustellen, das gilt auch für den Zeitraum der klinischen Behandlung. 2. Es ist der Versicherungsschutz mit der Klinik zu klären. [...] 3. Patienteninformation: 3.1: Es ist ein Hinweis zur elektronischen Speicherung der Daten zu geben (Datenschutz). 3.2: Patient bzw. Proband sind über die Zusatzuntersuchungen im Rahmen dieser Studie aufzuklären. 3.3: Die Menge und Anzahl der zusätzlichen Blutentnahmen sind zu benennen.“

- „1. Der Antrag ist durch die jeweiligen Klinikchefs gegenzuzeichnen. 2. Die zahlreichen Aufklärungs- und Einwilligungsbögen sind auf dem jeweiligen Klinikkopfbogen getrennt abzu drucken. 3. In allen Aufklärungsbögen sollte als mögliche Nebenwirkung das Auftreten von [...] -schmerzen erwähnt werden. 4. Die Patienten und Probanden sollten erfahren, dass die Untersuchungen von einem erfahrenen Facharzt durchgeführt werden. 5. In den Patienteninformationen ist darzustellen, dass die Patienten 2 mal (einmal regulär und einmal Rahmen der Studie) eine [...] -Untersuchung erfahren. 6. In den Hinweis zum Versicherungsschutz (Wegeversicherung) sind auch die gesunden Geschwisterkinder aufzunehmen. 7. Unter die Einwilligungserklärung sind getrennte Unterschriftenzeilen zu trennen. Die Eltern müssen auf der Erklärung für sich selbst, für das erkrankte Kind und für das gesunde Geschwisterkind getrennt einwilligen. 8. Der Datenschutzpassus ist entsprechend dem Muster der Webseiten der EK aufzunehmen. 9. In der Patienteninformation und Einwilligungserklärung für die Erwachsenen ist der Hinweis auf einen bestehenden Versicherungsschutz herauszunehmen. 10. In den Unterlagen ist auszuweisen, wie viele Probanden mindestens in die Studie einbezogen werden sollen.“

Kommentar:

Bei Betrachtung der zufälligen Auswahl der Bewertungen und Kategorisierung der darin festgestellten Mängel fällt – abgesehen von studienspezifischen Unklarheiten – auf, dass sich die aus Sicht des Probandenschutzes besonders gravierenden Fehler häufen: An erster Stelle ist dabei die Gewährleistung eines optimalen Versicherungsschutzes für die Probanden zu nennen, welcher oft vernachlässigt wird, und in einem Schadensfall zu erheblichen Nachteilen für den Probanden führen kann.

Die Richtlinien des Datenschutzgesetzes sind einzuhalten. Dies gilt auch für die Daten von Probanden bei der Teilnahme an AMG-Studien. Abgesehen von der Formalie der Einkastelung des Datenschutzhinweises sind es immer wieder fehlende Hinweise auf die Weitergabe und weitere Verarbeitung der im Rahmen der Studie erhobenen Daten.

Weiter sieht sich die Ethik-Kommission immer wieder mit dem Umstand konfrontiert, dass Patienteninformationen ihrem Zweck nicht gerecht werden: Oft wird beim Verfassen vergessen, dass diese sich nicht ausschließlich an Akademiker mit medizinischem Fachverständnis richtet. Auch ist dem Probanden in problemlos nachvollziehbarer Form darzulegen welches Ziel die Studie verfolgt, eine (realistische) Information darüber ob und welchen Nutzen der Patient aus dieser Studie ziehen kann und welchen Risiken er sich dabei aussetzt. Auch ist dem Probanden darzulegen, welchen und wie vielen diagnostischen oder therapeutischen Eingriffen er sich unterziehen soll, in welcher Form sie durchgeführt werden und was mit dem gewonnenen körpereigenen Material bzw. den daraus gewonnenen Informationen weiter geschieht. Dies gilt insbesondere für die – in gesonderter Form einzuwilligende – Untersuchung der Kernsäuren.

Eine Rücktrittsklausel ist obligat und jeder Patienteninformation hinzuzufügen. Der Proband hat in jedem Falle das Recht, seine Teilnahme an der Studie zu beenden ohne Nachteile durch diesen Schritt befürchten zu müssen.

Zusammenfassung und Schlussfolgerungen

1. Zusammenfassung

- 1.1 Der Rechtsstatus der deutschen Ethik-Kommissionen hat durch das Inkrafttreten der 12. Novelle des Arzneimittelgesetzes eine weit reichende Neudefinition mit erheblichen Konsequenzen für die Arbeit der Ethik-Kommissionen, das Verfahren der Antragstellung und die Durchführung von klinischen Studien mit Arzneimitteln erhalten. Einem kurzen Überblick über die wichtigsten Neuerungen folgend bildet die Auseinandersetzung mit der veränderten rechtlichen Positionierung der Ethik-Kommissionen unter besonderem Augenmerk für die Situation in Mecklenburg Vorpommern und die Ethik-Kommission Rostock den Ausgangspunkt für die Schilderung der Antragstellung nach aktuellem Recht mit der Darstellung der durch GCP-V und 12. AMG Novelle geschaffenen Vorgaben.
- 1.2 Vor dem Hintergrund dieser Ausführungen soll die Situation der Antragstellung vor der Ethik-Kommission Rostock aufgezeigt werden. Die Veränderungen welche die 12. AMG Novelle für laufende klinische Studien mit sich gebracht haben, bilden den Abschluss des deskriptiven Teils der Arbeit.
- 1.3 Die Auswertung von Anträgen und Voten der Ethik-Kommission vor und nach 12. AMG-Novelle bilden die Basis des statistischen Teils der Arbeit. Um die Auswirkungen auf die Arbeit der Ethik-Kommission Rostock einerseits und das Procedere der Antragstellung andererseits darstellen zu können, sind die eingereichten Anträge zu Arzneimittelstudien aus den Vergleichszeiträumen der Jahre 2001 und 2002 sowie 2005 bis 2008 gesichtet und auf formale und inhaltliche Vollständigkeit geprüft worden. Im Anschluss erfolgte die Auswertung der durch die Ethik-Kommission aufgedeckten Mängel, fußend auf dem resultierendem Schriftverkehr und den zugehörigen Sitzungsprotokollen der jeweiligen Anträge. 2001 und 2002 sind 65 Anträge gestellt worden, davon rund 65% mit Mängeln, während von den 22 von 2005 bis 2008 gestellten Anträgen rund 86% mit Mängeln behaftet waren. In beiden Vergleichszeiträumen lagen die Schwerpunkte der Mängel im Bereich der Probandeninformation, der Probandeneinwilligung, der Datenschutzerklärung und des Versicherungsschutzes der Probanden und der zugehörigen Unterlagen.

2. Schlussfolgerungen

- 2.1 Bei der Erstellung der probandenspezifischen Unterlagen muss mit mehr Umsicht vorgegangen werden. Verständlichkeit und Vermittlung eines realistischen Überblickes über die Zielsetzung der geplanten Arzneimittelstudie stehen dabei im Vordergrund. Die Darstellung vom Umfang der am Probanden durchzuführenden Maßnahmen und die hiermit verbundenen Risiken müssen an Klarheit und Transparenz gewinnen.
- 2.2 Der Datenschutz muss gewährleistet sein. Eine Speicherung oder Weitergabe entgegen dem Rahmen des Bundesdatenschutzgesetz und Ethik-Kommissionen vorgeben, ist nicht zulässig. Dies gilt auch für den Umgang mit Daten von Probanden, die ihr Recht auf Rücktritt von der Studie ausgeübt haben.
- 2.3 Die Probanden müssen lückenlos gegen studienspezifische Risiken abgesichert werden. Mängel oder Unklarheiten im Versicherungsschutz sind nicht vertretbar. Stellen sich Schwierigkeiten bei der Einschätzung der Versicherungsmodalitäten ein, so sind diese zweifelsfrei zu klären. Letztlich ermöglicht erst die freiwillige Teilnahme der Probanden an Arzneimittelstudien die klinische Forschung und gewährleistet die Überprüfung der Unbedenklichkeit sowie der möglichen Vorteile einer zu prüfenden Substanz und damit den Nutzen für zukünftige Patienten.

- [1] Zwölftes Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes, Bundesgesetzblatt 2004, Teil I, Nr. 41, Bonn, 05.08.2004
<http://217.160.60.235/BGBL/bgb11f/bgb1104s2031.pdf>

- [2] Verordnung über die Anwendung der Guten klinischen Praxis bei der Durchführung von Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-V), Bundesgesetzblatt 2004, Teil I Nr. 42, Bonn, 12.08.2004
<http://217.160.60.235/BGBL/bgb11f/bgb1104s2081.pdf>

- [3] Richtlinie 2001/20/EG des europäischen Parlamentes und des Rates vom 4. April 2001 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedsstaaten über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln, Amtsblatt der europäischen Gemeinschaft, L121/34 – L121/44
http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol1/dir_2001_20/dir_2001_20_de.pdf

- [4] (Muster-) Berufsordnung für die deutschen Ärztinnen und Ärzte - MBO-Ä 1997, in der Fassung der Beschlüsse des 100. Deutschen Ärztetages 1997 in Eisenach, geändert durch die Beschlüsse des 103. Deutschen Ärztetages 2000 in Köln (§§ 27, 28 Kap. D. I Nr. 1-6, Kap. D. II Nr. 11) geändert durch die Beschlüsse des 105. Deutschen Ärztetages 2002 in Rostock (§§ 27, 28 Kap. D. I Nr. 1-5, §§ 17, 18, 22 a, 15, 20), geändert durch die Beschlüsse des 106. Deutschen Ärztetages 2003 in Köln (§§ 7 Abs. 4, 18, 26, 30 ff.), geändert durch die Beschlüsse des 107. Deutschen Ärztetages 2004 in Bremen (Präambel, §§ 17-19, 22, 22 a, 23 a-23, Kap. D II Nr. 7-11; §§ 4, 15), geändert durch den Beschluss des Vorstands der Bundesärztekammer in der Sitzung vom 24.11.2006 (§ 18 Abs. 1) zuletzt geändert durch den Beschluss des Vorstands der Bundesärztekammer am 24.11.2006 (§ 18 Absatz 1)
<http://www.bundesaerztekammer.de/downloads/MBOStand20061124.pdf>

- [5] Appel, B., „*Investigator Sponsored Trials: Können Industrie-unabhängige Arzneimittelstudien unter der 12. AMG-Novelle noch durchgeführt werden?*“, Deutsche Zeitschrift für klinische Forschung DZKF, Ausgabe 1/2 – 2005
http://www.dz kf.de/heft/2005_01-02/06.pdf

- [6] Boldt, J., Suttner, S., „*Von der Möglichkeit und Unmöglichkeit der klinischen Arzneimittel-Forschung in Deutschland*“, Deutsche Medizinische Wochenzeitschrift DMW 2005, 130:2402-2406
<http://www.thieme-connect.com/ejournals/pdf/dmw/doi/10.1055/s-2005-918584.pdf>

- [7] Wessler, I., „*AMG-Novelle und GCP-V – Konsequenzen für die Forschung mit einwilligungsunfähigen Patienten in der Notfallmedizin?*“, Notfall und Rettungsmedizin 2006, 9:363–369
<http://www.springerlink.com/content/926878mu74633751/fulltext.pdf>

- [8] Schwarz, S., Fröhlich, L., Striebel, J.-P., Hennerici, M.G., „*Das deutsche Arzneimittelgesetz: Ein Hindernis für nicht-kommerzielle klinische Studien*“, Deutsche Medizinische Wochenzeitschrift DMW, 2007, 132:108-112
<http://www.thieme-connect.com/ejournals/pdf/dmw/doi/10.1055/s-2007-959298.pdf>
- [9] Müller, W., „*Stellungnahme zu den Auswirkungen des neuen AMG auf die nichtindustrielle wissenschaftliche klinische Forschung verabschiedet*“, Präsidium des AWMF, German Medical Science GMS 2005
<http://www.egms.de//en/journals/awmf/2005-2/awmf000047.shtml>
- [10] Deutsch, E., „*Das neue Bild der Ethik-Kommission*“, Medizinrecht MedR, 2006 Heft 7, 411-416, DOI 10.1007/s00350-006-1721-8
<http://www.springerlink.com/content/15182g4u1447n65r/fulltext.pdf>
- [11] Lippert, H.-D., „*Die klinische Prüfung von Arzneimitteln nach der 12. Novelle zum AMG – eine erste Bestandsaufnahme*“, Versicherungsrecht VersR, 2005, Heft 1, 48-53
- [12] Pestalozza, C., „*Risiken und Nebenwirkungen: Die klinische Prüfung von Arzneimitteln am Menschen nach der 12. AMG-Novelle*“, Neue Juristische Wochenzeitschrift NJW, 2004 Heft 47 3374-3379
- [13] Schlette, V., „*Ethik und Recht bei der Arzneimittelprüfung – Landesrechtliche Ethik-Kommissionen nach der 12. AMG-Novelle und die unfreiwillige Vorreiterrolle des Landes Berlin*“, Neue Zeitschrift für Verwaltungsrecht NVwZ, 2006, Heft 7, 785-788
- [14] Raspe, H., Hüppe, A., Steinmann, M., „*Empfehlung zur Begutachtung klinischer Studien durch Ethik-Kommissionen*“, Deutscher Ärzteverlag, ISBN: 3-7691-0507-9
http://www.uni-luebeck.de/fakultaeten/medizinischefakultaet/ethikkommission/Empfehlungen_Gesamt.pdf
- [15] Eudra-CT-Benutzerhandbuch (zur Anforderung der Eudra-CT-Nummer)
<http://eudract.emea.europa.eu/docs/00530000DE.pdf>
- [16] Gödicke, P., „*Beschränkung der Staatshaftung für Ethik-Kommissionen im Zuge der 12. Novellierung des Arzneimittelgesetzes?*“, Medizinrecht MedR, 2004, Heft 9, 481-485
<http://www.springerlink.com/content/29bhunpppv9tcpjt/fulltext.pdf>
- [17] Gödicke, P., Purnhagen, K.-P., „*Haftungsgrundlage für Schmerzensgeld bei der klinischen Prüfung*“, Medizinrecht MedR, 2007, Heft 25, 139-143
<http://www.springerlink.com/content/jr03264m4608v1r4/fulltext.pdf>

- [18] Jungk, A., „*Die 12. AMG-Novelle: Gelungene Umsetzung der EU-GCP-Richtlinie?*“, Deutsche Zeitschrift für klinische Forschung DZKF, 2003, Ausgabe 9/10
http://www.dz kf.de/heft/2003_09-10/09.pdf

- [19] Sudhop, T., „*Notwendigkeit einer standardisierten und qualifizierten Ausbildung*“, Deutsche Zeitschrift für klinische Forschung DZKF, 2000, Heft 2
http://www.dz kf.de/heft/2000_3-4/02studynurse.htm

- [20] Arbeitskreis Study Nurse der Arbeitsgemeinschaft für angewandte Humanpharmakologie (AGAH) e.V., Informationsbroschüre 2007
http://www.agah-web.de/uploads/media/Flyer_Arbeitskreis_Study_Nurse_01.pdf

- [21] Eckstein, R., Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf, Beschreibung des Berufsbildes *Study Nurse*
http://www.uke.uni-hamburg.de/zentrale-dienste/bildungszentrum/index_14985.php

- [22] Klütting, A.H., „*Die Auswirkung der 12. AMG-Novelle auf die Klinische Prüfung aus Sicht der pharmazeutischen Industrie und der akademischen Institution*“, Wissenschaftliche Prüfungsarbeit zur Erlangung des Titels „Master of Drug Regulatory Affairs“
http://www.dgra.de/studiengang/pdf/master_klueting_a.pdf

- [23] Verband der forschenden Arzneimittelhersteller (VFA) e. V., Informationsbroschüre „*Statistics 2007, Die Arzneimittelindustrie in Deutschland*“
<http://www.vfa.de/download/SHOW/de/presse/publikationen/statistics2007/statistics2007.pdf>

- [24] Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM): Bearbeitungsstatistiken der Jahre 1994 bis 2007; Stand 01.02.2009
http://www.bfarm.de/c ln_029/nn_424552/DE/Arzneimittel/4__statistik/statistik-bearbeitung.html

- [25] Wessler, I., Burger, R., Doppelfeld, E., „*Ethik-Kommissionen – Verfahren vereinfacht*“, Deutsches Ärzteblatt DÄ, 2004, Heft 46, A 3088-3089
<http://www.aerzteblatt.de/v4/archiv/pdf.asp?id=44224>

- [26] Korzilius, H., „*12. Novelle zum Arzneimittelgesetz – Mehr oder weniger Ethik?*“, Deutsches Ärzteblatt DÄ, 2004, Heft 6, A 309-310
<http://www.aerzteblatt.de/v4/archiv/pdf.asp?id=40376>

- [27] Reinken, U.S., „*Klinische Prüfungen, die neue Rolle des Sponsors*“, Deutsches Ärzteblatt DÄ, 2004, Heft 3, A 91-A93
<http://www.aerzteblatt.de/v4/archiv/pdf.asp?id=40107>
- [28] Beckerling, A., „*Theorie und Praxis – Wie viele Ethikvoten sind nötig?*“ Deutsches Ärzteblatt DÄ, 1999, Heft 44, A 2798-2800
<http://www.aerzteblatt.de/v4/archiv/pdf.asp?id=19756>
- [29] Wessler, I., „*EG-Richtlinie Good Clinical Practice – Erhebliche Verantwortung für Ethik-Kommissionen*“, Deutsches Ärzteblatt DÄ, 2001, Heft 38, A 2410-2411
<http://www.aerzteblatt.de/v4/archiv/pdf.asp?id=28722>
- [30] Liese, P., „*Klinische Prüfungen in Europa – Verfahren werden harmonisiert*“, Deutsches Ärzteblatt DÄ, 2000, Heft 49, A 3304-3305
<http://www.aerzteblatt.de/v4/archiv/pdf.asp?id=25341>
- [31] Gugler, R., „*Leiter der klinischen Prüfung – eine überflüssige Einrichtung?*“ Deutsches Ärzteblatt DÄ, 1997, Heft 41, A 2620-2621
<http://www.aerzteblatt.de/v4/archiv/pdf.asp?id=7973>
- [32] Gleiter, C. H., „*Ethik-Kommissionen in der Arzneimittelforschung – Wachsende Bedeutung internationaler Regeln*“ Deutsches Ärzteblatt DÄ, 1997, Heft 8, A 439-442
<http://www.aerzteblatt.de/v4/archiv/pdf.asp?id=5224>
- [33] Klinkhammer, G., „*Medizinische Ethik-Kommissionen – Schutz von Patienten und Probanden*“, Deutsches Ärzteblatt DÄ, 2005, Heft 48, A 3304
<http://www.aerzteblatt.de/v4/archiv/pdf.asp?id=49320>
- [34] Richter-Kuhlmann, E. A., „*Klinische Prüfungen – Am Ziel vorbei*“, Deutsches Ärzteblatt DÄ, 2005, Heft 49, A 3210
<http://www.aerzteblatt.de/v4/archiv/pdf.asp?id=39643>
- [35] Rossion, I., „*Auswirkungen der 12. AMG-Novelle auf die Durchführung von nichtkommerziellen klinischen Studien*“, Urologe, 2005, Heft 12, · 44:1444–1448
<http://www.springerlink.com/content/77k4755q66708907/fulltext.pdf>
- [36] Dreier, G., Marx, C., Schmoor, C., Maier-Lenz, H., „*Die 12. Novelle des Arzneimittelgesetzes in Deutschland - Chancen und Hindernisse für Investigator-initiierte Studien*“, Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz 2005, 48:445–452
<http://www.springerlink.com/content/r8tw621724112557/fulltext.pdf>

- [37] Heidenreich, K., Möritz, A., Löffler, H., Oberle-Rolle, B., „*Klinische Prüfungen in Deutschland und der EU im neuen gesetzlichen Umfeld - Eine Analyse aus Sicht der pharmazeutischen Industrie*“, Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz, 2005, 48:415–422
<http://www.springerlink.com/content/k7l1521536t38u64/fulltext.pdf>
- [38] Rittner, C., „*Aufgaben der öffentlich-rechtlichen Ethik-Kommissionen in der Bundesrepublik Deutschland*“, Rechtsmedizin, 2007, Heft 4, 17:225–233
<http://www.springerlink.com/content/n282272n811q2126/fulltext.pdf>
- [39] Krafft, H., „*Die EudraCT-Datenbank bei der EMEA zur Erfassung klinischer Prüfungen in Europa*“, Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz, 2005, 48:453–458
<http://www.springerlink.com/content/xh17706366625131/fulltext.pdf>
- [40] Burgardt, C., „*Rechtliche Rahmenbedingungen der Arzneimittelforschung – Therapieoptimierungsprüfungen*“, Onkologie, 2006, Heft 4, 12:309–319
<http://www.springerlink.com/content/f5757647g464v050/fulltext.pdf>
- [41] Rascher, W., Mentzer, D., Seyberth, H.W., „*Änderung der Arzneimittelgesetzgebung in Europa - Was hat sich geändert, was wird sich ändern?*“, Monatsschrift Kinderheilkunde, 2006, Heft 8, 154:822–824
<http://www.springerlink.com/content/534241826t7h42j3/fulltext.pdf>
- [42] Wessler, I., Burger, R., Doppelfeld, E., „*Neuordnung des Verfahrens und der Aufgaben der zuständigen Ethik-Kommissionen*“, Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz 2005, 48:155–167
<http://www.springerlink.com/content/05m9y5jxqp43chjf/fulltext.pdf>
- [43] Just, H., „*Die öffentlich rechtlichen medizinischen Ethik-Kommissionen in Deutschland – derzeitige Struktur und Arbeitsweise, sowie Perspektiven der Zukünftigen Entwicklung*“, Stand 16.07.2007
<http://www.ak-med-ethik-komm.de>
- [44] Gesetzentwurf der Bundesregierung zum Entwurf eines Zwölften Gesetzes zur Änderung des Arzneimittelgesetzes, Drucksache 15/2109, zu Nummer 28 (§ 42), zu Absatz 1, Zeilen 16 u. 17.
<http://dip.bundestag.de/btd/15/021/1502109.pdf>
- [45] Rieser, S., „*Berlin klagt*“, Deutsches Ärzteblatt DÄ, 2004, Heft 38, A 2502
<http://www.aerzteblatt.de/v4/archiv/pdf.asp?id=43413>

- [46] Hopf, G., „*Dilemma für Ethik-Kommissionen? Berichte über Verdachtsfälle unerwünschter Wirkungen in klinischen Studien – ein Kommentar*“, *Rheinisches.Ärzteblatt* 2006; 60(11): 18–19
<http://aerztekammer-nordrhein.de/htmljava/i/themenmeldung.asp?id=709&jahr=2001>
- [47] Klinkhammer, G., „*Ethik-Kommissionen – Problem der Haftung weiter ungeklärt*“, *Deutsches Ärzteblatt DÄ*, 2004, Heft 50, A 3392
<http://www.aerzteblatt.de/v4/archiv/artikel.asp?src=heft&id=44665>
- [48] Victor, N., „*Klinische Studien, Notwendigkeit der Registrierung aus Sicht der Ethik-Kommissionen*“, *Deutsches Ärzteblatt DÄ*, 2004, Heft 49, A 2111-216
<http://www.aerzteblatt.de/v4/archiv/pdf.asp?id=42797>
- [49] Flintrop, J., „*Pharmastandort Deutschland – Vertrieb statt Forschung*“, *Deutsches Ärzteblatt DÄ*, 2001, Heft 49, A 3250
<http://www.aerzteblatt.de/v4/archiv/pdf.asp?id=29717>
- [50] Walter-Sack, I., Haefeli, W. E., „*Klinische Studien – Arzneimittelsicherheit auch für Kinder*“, *Deutsches Ärzteblatt DÄ*, 2001, Heft 8, A 448 – 449
<http://www.aerzteblatt.de/v4/archiv/pdf.asp?id=26115>
- [51] Stellungnahme der Zentralen Ethik-Kommission bei der Bundesärztekammer „*Zum Schutz nicht-einwilligungsfähiger Personen in der medizinischen Forschung*“, *Deutsches Ärzteblatt DÄ*, 1997, Heft 15, (75) A 1011-1015
<http://www.aerzteblatt.de/v4/archiv/pdf.asp?id=5844>
- [52] Gesetzentwurf der Landesregierung Mecklenburg-Vorpommern zum Entwurf eines Zweiten Gesetzes zur Änderung des Gesetzes über den öffentlichen Gesundheitsdienst, Drucksache 4/2168, Landtag Mecklenburg-Vorpommern
http://www.landtag-mv.de/dokumentenarchiv/drucksachen/4_wahlperiode/D04-2000/Drs04-2168.pdf
- [53] Pressemitteilung der Deutschen Forschungsgesellschaft. „*Herausforderung Arzneimittelgesetz: DFG und AWMF geben Empfehlungen für nicht-kommerzielle Studien an Universitätskliniken heraus.*“, 29.06.2006
<http://www.egms.de/en/journals/awmf/2006-3/awmf000088.shtml>
- [54] Freund, M., „*Novelle des Arzneimittelgesetzes: Klinische Studien akut bedroht!*“
Aus Rundbrief Nr.7 ,02 / 2004, auf der Website „Kompetenznetz Leukämien“
http://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/aerzte/studienaeerzte/beitraege/amg_novelle/index_ges.html?raw=Freund&ZMS_HIGHLIGHT=raw

Glossar

Adverse Event	Unerwünschtes Ereignis
Amendment	Antrag auf Änderung bei der Ethik-Kommission im Rahmen laufender klinischer Studien
Bundesoberbehörde	Dieser Ausdruck ist gewählt worden da die (zuständige) Bundesoberbehörde sowohl das BfArM oder das PEI (Paul Ehrlich-Institut) sein kann. Die Zuständigkeit ergibt sich aus den in der klinischen Prüfung eingesetzten Prüfpräparaten. Handelt es sich zum Beispiel um Sera oder Impfstoffe, ist das PEI zuständig.
Clock-Stop	Hemmung der Frist für die inhaltliche Prüfung bei Mängelrüge durch die Ethik-Kommission im Antragsverfahren
Clinical Research Organisations	Unternehmen welche sich auf Planung, Genehmigung, Durchführung und Koordination klinischer Studien oder Teilen davon spezialisiert haben.
Covering Letter	Begleit- bzw. Antragsschreiben bei Antragstellung vor der Ethik-Kommission mit Übersichtscharakter
Data Safety Monitoring Board	Datensicherheitskomitee
Investigators Brochure	Prüfarztbroschüre, Sie beinhaltet alle relevanten Informationen zum eingesetzten Prüfpräparat
Masterkommission	Synonym für federführende Ethik-Kommission
Serious Adverse Event	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction	Verdachtsfall einer unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkung

Thesen

1. Aufgrund des gesteigerten organisatorischen Aufwandes und der verstärkten Kontrollpflichten der Ethik-Kommissionen nach Inkrafttreten der 12. AMG-Novelle war eine erhebliche Zunahme von Mängeln in den Anträgen zu klinischen Arzneimittelprüfungen zu erwarten.
2. Die Mängelliste hingegen wurde durch die Vorgaben des AMG nur unwesentlich verändert.
3. Die Qualität der Prüfanträge wurde nach Inkrafttreten der 12. AMG-Novelle nachhaltig verbessert.
4. Die von der Ethik-Kommission Rostock auch online zur Verfügung gestellten Informationen, Hinweise und Dokumente werden von einigen Antragstellern nicht genutzt. Nicht alle Forscher scheinen zu akzeptieren, dass in Konsequenz der 12. AMG-Novelle die „Forschungsadministration“ zum festen Bestandteil der Forschungsarbeit geworden ist.
5. Die Kommunikation zwischen Forscher und Ethik-Kommission ist verbesserungswürdig. Offenkundig wird der gesetzlich zugewiesene Aufgabenbereich einer Ethik-Kommission von einigen Antragstellern nicht verstanden oder nicht akzeptiert.
6. Das Prüfverfahren der Ethik-Kommission – auch Bestandteil der ärztlichen Berufsordnungen – dient nicht nur dem Probandenschutz sondern auch dem Schutz des forschenden Arztes vor Schuldzuweisungen und/oder Regressansprüchen.
7. Die Reputation einer Universitätsklinik hängt auch davon ab, dass die Arzneimittelforschung konsequent nach den Regularien der international vereinbarten Good Clinical Practice erfolgt.
8. Die in dieser Arbeit getroffenen Aussagen können nicht alle Fragestellungen, die sich im Zusammenhang mit Antragstellung und Bewertung der klinischen Arzneimittelstudien nach Einführung der 12. AMG-Novelle ergeben, beantworten. Sie sollen vielmehr eine Handreichung für den klinischen tätigen Forscher darstellen.

Anhang

Muster für Begleitschreiben an die federführende (zuständige) Ethikkommission

(nach GCP-V, § 7, Abs. 2, Ziffer 2)

Antrag auf zustimmende Bewertung einer klinischen Prüfung mit einem Humanarzneimittel bei der zuständigen Ethikkommission

Sehr geehrte Damen und Herren,

hiermit beantragen wir die zustimmende Bewertung für die o.g. klinischen Prüfung nach § 42 AMG, Absatz 1 durch Ihre Ethik-Kommission.

Der vollständige Titel der klinischen Prüfung lautet:

Für die klinische Prüfung wurde die EudraCT-Nr. vergeben. Der Prüfplan-Code lautet

Sponsor der klinischen Prüfung ist (vollständige Bezeichnung, bei juristischen Personen vollständige Firma inkl. Rechtsform und Anschrift).

alternativ:

In der EU bzw. in einem Vertragsstaat des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum niedergelassener Vertreter des Sponsors ist (vollständige Bezeichnung, bei juristischen Personen vollständige Firma inkl. Rechtsform und Anschrift).

Prüfer / Hauptprüfer / Leiter der klinischen Prüfung ist Frau/Herr Dr. (vollständiger Name und Anschrift).

Wir erklären, dass wir keinen weiteren Antrag auf zustimmende Bewertung der o.g. klinischen Prüfung bei einer anderen nach Landesrecht gebildeten Ethik-Kommission gestellt haben oder stellen werden.

Im Hinblick auf die jeweilige örtliche Zuständigkeit für die in den einzelnen Prüfstellen verantwortlichen Prüfer / Hauptprüfer haben wir am (Datum) den beteiligten Ethik-Kommissionen zeitgleich eine Kopie des Antrags und der Unterlagen zugeschickt (nur bei multizentrischen klinischen Prüfungen).

Bei der zuständigen Bundesoberbehörde wird der Antrag auf Genehmigung zeitgleich gestellt (früher/später gestellt [Datum, wenn bereits bekannt]).

Die nach AMG und GCP-V erforderlichen Angaben und Unterlagen entnehmen Sie den beigefügten Anlagen (inklusive Checkliste).

Folgende Besonderheiten der klinischen Prüfung liegen vor (soweit zutreffend, mit Angabe der Fundstelle in den Unterlagen):

Eine Kostenübernahmeerklärung liegt bei. / Die Rechnungsanschrift für die Gebühren der Ethik-Kommission lautet wie folgt:..... .

(Unterschrift des Sponsors bzw. einer für den Sponsor zeichnungsberechtigten Person)

ÖFFENTLICH-RECHTLICHE ETHIK-KOMMISSIONEN IN DEUTSCHLAND

EudraCT-Nr.:

Checkliste: Erforderliche Antragsunterlagen für Studien nach AMG

Die Punkte entsprechen der 12. AMG-Novelle und der GCP-V § 7 Abs. 2 (S. 1 der Checkliste) u. Abs. 3 (S. 2 der Checkliste).

EK (Die Kästchen in der 1. Spalte bitte nicht ausfüllen, werden von Ethik-Kommission ausgefüllt)

Antragsteller (Alle Kästchen in der 2. oder 3. Spalte bitte ausfüllen – per Mausclick: z für zutreffend; nz für nicht zutreffend, immer mit kurzer Erläuterung)

Anmerkung: Bitte immer Versionsnummer und –datum angeben (siehe schraffierte Fläche). Sofern keine einzelnen Dokumente beigelegt sind, sondern die Informationen in anderen Dokumenten enthalten sind, bitte das Dokument sowie Kapitel- oder Seitenzahl angeben. Bei Anlagen immer die Anlagen-Nummer angeben.

- | | z | nz | |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 1. Kopie des Bestätigungsschreibens für die von der Europäischen Datenbank vergebene EudraCT-Nummer des Prüfplans <input type="text"/> |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 2. vom Sponsor oder seinem Vertreter unterzeichnetes Begleitschreiben in deutscher Sprache, das die EudraCT-Nummer, den Prüfplancode des Sponsors und den Titel der klinischen Prüfung angibt, Besonderheiten der klinischen Prüfung hervorhebt und auf die Fundstellen der diesbezüglichen Informationen in den weiteren Unterlagen verweist <input type="text"/> |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 3. vom Hauptprüfer oder vom Leiter der klinischen Prüfung sowie vom Sponsor oder seinem Vertreter unterzeichneter Prüfplan unter Angabe des vollständigen Titels und des Arbeitstitels der klinischen Prüfung, der EudraCT-Nummer, des Prüfplancodes des Sponsors, der Fassung und des Datums <input type="text"/> |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 4. Name oder Firma und Anschrift des Sponsors und, sofern vorhanden, seines in der Europäischen Union oder in einem Vertragsstaat des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum niedergelassenen Vertreters <input type="text"/> |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 5. Namen und Anschriften der Einrichtungen, die als Prüfstelle oder Prüflabor in die klinische Prüfung eingebunden sind, sowie der Hauptprüfer und des Leiters der klinischen Prüfung <input type="text"/> |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 6. Angabe der Berufe von Prüfern, die nicht Arzt sind, der wissenschaftlichen Anforderungen des jeweiligen Berufs und der seine Ausübung voraussetzenden Erfahrungen in der Patientenbetreuung sowie Darlegung, dass der jeweilige Beruf für die Durchführung von Forschungen am Menschen qualifiziert und Darlegung der besonderen Gegebenheiten der klinischen Prüfung, die die Prüfertätigkeit eines Angehörigen des jeweiligen Berufs rechtfertigen <input type="text"/> |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 7. Prüferinformation (<u>Investigator's Brochure oder Fachinformation</u>) <input type="text"/> |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 8. Bezeichnung und Charakterisierung der Prüfpräparate und ihrer Wirkstoffe <input type="text"/> |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 9. Gegenstand der klinischen Prüfung und ihre Ziele <input type="text"/> |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 10. Anzahl, Alter und Geschlecht der betroffenen Personen <input type="text"/> |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 11. Erläuterung der Kriterien für die Auswahl der betroffenen Personen sowie der hierzu zugrundegelegten statistischen Erwägungen (<u>samt Rekrutierungsmaßnahmen</u>) <input type="text"/> |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 12. Begründung dafür, dass die gewählte Geschlechterverteilung in der Gruppe der betroffenen Personen zur Feststellung möglicher geschlechtsspezifischer Unterschiede bei der Wirksamkeit oder Unbedenklichkeit des geprüften Arzneimittels angemessen ist <input type="text"/> |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 13. Plan für eine Weiterbehandlung und medizinische Betreuung der betroffenen Personen nach dem Ende der klinischen Prüfung <input type="text"/> |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 14. mit Gründen versehene Angaben ablehnender Bewertungen der zuständigen Ethik-Kommissionen anderer Mitgliedstaaten der Europäischen Union oder anderer Vertragsstaaten des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum sowie Versagungen beantragter Genehmigungen durch die zuständigen Behörden anderer Mitgliedstaaten der Europäischen Union oder anderer Vertragsstaaten des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum; sollten zustimmende Bewertungen einer Ethik-Kommission oder eine Genehmigung durch eine zuständige Behörde mit Auflagen versehen worden sein, sind diese anzugeben <input type="text"/> |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 15. die Bestätigung, dass betroffene Personen über die Weitergabe ihrer pseudonymisierten Daten im Rahmen der Dokumentations- und Mitteilungspflichten nach § 12 und § 13 an die dort genannten Empfänger aufgeklärt werden; diese muss eine Erklärung enthalten, dass betroffene Personen, die der Weitergabe nicht zustimmen, nicht in die klinische Prüfung eingeschlossen werden <input type="text"/> |

ÖFFENTLICH-RECHTLICHE ETHIK-KOMMISSIONEN IN DEUTSCHLAND

EudraCT-Nr.:

Der Ethik-Kommission sind ferner vorzulegen (Fortsetzung der Checkliste):

EK Antragsteller



z

nz

- | | | | |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 1. Erläuterung der Bedeutung der klinischen Prüfung <input type="text"/> |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 2. Bewertung und Abwägung der vorhersehbaren Risiken und Nachteile der klinischen Prüfung gegenüber dem erwarteten Nutzen für die betroffenen Personen und zukünftig erkrankte Personen <input type="text"/> |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 3. Rechtfertigung für die Einbeziehung von Personen nach § 40 Abs. 4 und § 41 Abs. 2 und 3 des Arzneimittelgesetzes in die klinische Prüfung <input type="text"/> |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 4. Erklärung zur Einbeziehung möglicherweise vom Sponsor oder Prüfer abhängiger Personen <input type="text"/> |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 5. Angaben zur Finanzierung der klinischen Prüfung <input type="text"/> |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 6. Lebensläufe der Prüfer oder andere geeignete Qualifikationshinweise <input type="text"/> |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 7. Angaben zu möglichen wirtschaftlichen und anderen Interessen der Prüfer im Zusammenhang mit den Prüfpräparaten <input type="text"/> |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 8. Angaben zur Eignung der Prüfstelle, insbesondere zur Angemessenheit der dort vorhandenen Mittel und Einrichtungen sowie des zur Durchführung der klinischen Prüfung zur Verfügung stehenden Personals und zu Erfahrungen in der Durchführung ähnlicher klinischer Prüfungen <input type="text"/> |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 9. Informationen und Unterlagen, die die betroffenen Personen erhalten, in deutscher Sprache, sowie eine Darstellung des Verfahrens der Einwilligung nach Aufklärung <input type="text"/> |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 10. Beschreibung der vorgesehenen Untersuchungsmethoden und eventuelle Abweichungen von den in der medizinischen Praxis üblichen Untersuchungen <input type="text"/> |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 11. Beschreibung der vorgesehenen Verfahrensweise, mit der verhindert werden soll, dass betroffene Personen gleichzeitig an anderen klinischen Prüfungen oder Forschungsprojekten teilnehmen oder vor Ablauf einer erforderlichen Karenzzeit an der klinischen Prüfung teilnehmen <input type="text"/> |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 12. Beschreibung, wie der Gesundheitszustand gesunder betroffener Personen dokumentiert werden soll <input type="text"/> |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 13. Nachweis einer Versicherung nach § 40 Abs. 1 Nr. 8 und Abs. 3 des Arzneimittelgesetzes (<u>Versicherungspolice und -bedingungen</u>) <input type="text"/> |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 14. hinsichtlich der Vergütung der Prüfer und der Entschädigung der betroffenen Personen getroffene Vereinbarungen <input type="text"/> |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 15. Erklärung zur Einhaltung des Datenschutzes <input type="text"/> |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 16. alle wesentlichen Elemente der zwischen dem Sponsor und der Prüfstelle vorgesehenen Verträge <input type="text"/> |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 17. Kriterien für das Aussetzen oder die vorzeitige Beendigung der klinischen Prüfung <input type="text"/> |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 18. bei multizentrischen klinischen Prüfungen, die im Geltungsbereich des Arzneimittelgesetzes in mehr als einer Prüfstelle erfolgen, eine Liste der Bezeichnungen und Anschriften der beteiligten Ethik-Kommissionen <input type="text"/> |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 19. eine Zusammenfassung der wesentlichen Inhalte des Prüfplans in deutscher Sprache, wenn der Prüfplan nach Absatz 2 Nr. 3 in englischer Sprache vorgelegt wird <input type="text"/> |

Darüber hinaus liegen den Antragsunterlagen bei:

(Für multizentrische Studien bitte immer beilegen, für monozentrische Studien je nach Vorgabe der zuständigen Ethik-Kommission)

- | | | | |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Modul 1, unterschrieben am <input type="text"/> |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Modul 2, unterschrieben am <input type="text"/> |

Verantwortlich für den Sponsor (Unterschrift/Datum):

Verantwortlich für die Ethik-Kommission (Unterschrift/Datum):

MUSTERTEXT

für die Patienten-Information und -Einwilligung zur Durchführung einer klinischen Prüfung eines Arzneimittels mit volljährigen einwilligungsfähigen Patienten

empfohlen vom Arbeitskreis Medizinischer Ethik-Kommissionen
gemäß 25. Jahrestagung vom 10.11.2007

*Alle kursiv gedruckten Textstellen enthalten Hinweise zum Erstellen
der Patienten-Information und -Einwilligung*

Prüfstelle: Angaben zur jeweiligen Prüfstelle mit Adresse und Telefonnummer
Prüfarzt:

EUDRACT-Nr. Diese gehört wie die Angabe der Version der Patienten-Information
auch in die fortlaufende Fußzeile

Titel der Studie

deutsch, inklusive Prüfplancode

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

wir möchten Sie fragen, ob Sie bereit sind, an der nachfolgend beschriebenen klinischen Prüfung (Studie) teilzunehmen.

Klinische Prüfungen sind notwendig, um Erkenntnisse über die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Arzneimitteln zu gewinnen oder zu erweitern. Deshalb schreibt der Gesetzgeber im Arzneimittelgesetz vor, dass neue Arzneimittel klinisch geprüft werden müssen. Die klinische Prüfung, die wir Ihnen hier vorstellen, wurde – wie es das Gesetz verlangt – von der zuständigen Ethikkommission zustimmend bewertet und von der zuständigen Behörde genehmigt. Diese klinische Prüfung wird (Ort der Durchführung) / an mehreren Orten durchgeführt; es sollen insgesamt ungefähr Personen daran teilnehmen. Die Studie wird veranlasst, organisiert und finanziert durch (Name, Sitz), den Sponsor dieser Studie.

Ihre Teilnahme an dieser klinischen Prüfung ist freiwillig. Sie werden in diese Prüfung also nur dann einbezogen, wenn Sie dazu schriftlich Ihre Einwilligung erklären. Sofern Sie nicht an der klinischen Prüfung teilnehmen oder später aus ihr ausscheiden möchten, erwachsen Ihnen daraus keine Nachteile.

Sie wurden bereits auf die geplante Studie angesprochen. Der nachfolgende Text soll Ihnen die Ziele und den Ablauf erläutern. Anschließend wird ein Prüfarzt das Aufklärungsgespräch mit Ihnen führen. Bitte zögern Sie nicht, alle Punkte anzusprechen, die Ihnen unklar sind. Sie werden danach ausreichend Bedenkzeit erhalten, um über Ihre Teilnahme zu entscheiden.

1. Warum wird diese Prüfung durchgeführt?

Bislang hat man bei Ihrer Erkrankung Von der Durchführung der vorgesehenen klinischen Prüfung erhoffen wir uns

Den Studienzweck allgemein verständlich beschreiben; bei mehreren Zielsetzungen sollten diese in der Rangfolge ihrer Bedeutung für die klinische Prüfung aufgeführt werden.

◇◇◇ (Bezeichnung des Prüfpräparats) ist ein Arzneimittel in klinischer Erprobung, d. h. es ist von der Behörde für die Behandlung Ihrer Krankheit noch nicht zugelassen (ggf. Hinweis auf bereits bestehende Zulassungen). Es wurde bisher bei ca. Personen geprüft (Erstanwendung muss besonders hervorgehoben werden).

2. Erhalte ich das Prüfpräparat auf jeden Fall?

Alternativ
entweder (placebokontrollierte Studie):

Im Rahmen dieser klinischen Prüfung wird ◇◇◇ (Bezeichnung des Prüfpräparats) mit einem Placebo verglichen. Bei einem Placebo handelt es sich um eine identisch aussehende (z. B. Tablette oder Kapsel), die jedoch keinen Wirkstoff enthält. Im Falle Ihrer Teilnahme werden Sie entweder ◇◇◇ oder das Placebo erhalten. Der Vergleich mit dem Placebo dient dazu, die Wirkungen und Nebenwirkungen von ◇◇◇ besser beurteilen zu können. Welche der Behandlungen Sie im Falle Ihrer Teilnahme erhalten, entscheidet ein zuvor festgelegtes Zufallsverfahren, vergleichbar mit dem Werfen einer Münze; dieses wird Randomisierung genannt. Die Wahrscheinlichkeit, ◇◇◇ zu erhalten, beträgt %.

oder
(Studie mit Vergleichspräparat):

Im Rahmen dieser klinischen Prüfung wird ◇◇◇ (Bezeichnung des Prüfpräparats) mit ◆◆◆ (Bezeichnung des Vergleichspräparats) verglichen, einem bereits für die Behandlung von (zu behandelnde Erkrankung) zugelassenen Arzneimittel. Im Falle Ihrer Teilnahme werden Sie entweder ◇◇◇ oder ◆◆◆ erhalten. Welche der Behandlungen Sie im Falle Ihrer Teilnahme erhalten, entscheidet der Zufall (dieses Verfahren wird Randomisierung genannt). Die Wahrscheinlichkeit, ◇◇◇ (Bezeichnung des Prüfpräparats) zu erhalten, beträgt %.

Zur objektiven Gewinnung von Studiendaten ist es notwendig, dass weder Sie noch Ihr Prüfarzt wissen, welches Medikament Sie einnehmen (dieses Verfahren wird als „doppelblind“ bezeichnet). Sollte es aus Sicherheitsgründen notwendig sein, kann unverzüglich festgestellt werden, welches Medikament Sie erhalten haben (falls andere Art der Verblindung vorgenommen wird, Text anpassen).

3. Wie ist der Ablauf der Studie und was muss ich bei Teilnahme beachten?

Bei Aufnahme in diese klinische Prüfung wird die Vorgeschichte Ihrer Krankheit erhoben und Sie werden einer umfassenden ärztlichen Untersuchung unterzogen. Dazu gehört insbesondere (Blutdruckmessung u.ä.). Die Möglichkeit Ihrer weiteren Teilnahme an dieser klinischen Prüfung wird von den Ergebnissen dieser Voruntersuchung abhängen.

Bei Teilnahme an der Studie müssen Sie

Hier **allgemein verständlich** und übersichtlich nur studienbedingte Maßnahmen aufführen (ggf. graphische Darstellung), z.B.

- Gesamtdauer der Teilnahme
- Einnahme der Studienmedikamente / von Begleitmedikamenten
- ggf. Absetzen anderer Medikamente
- Besuche in der Klinik oder in der Praxis
- Untersuchungen (z. B. Röntgenuntersuchungen, Blutentnahmen – Wie oft? Wie viel jeweils? Wie viel insgesamt?)

- Hinweise auf Bedeutung der Einhaltung von Besuchsterminen für die Sicherheit der Patienten und für den Erfolg der klinischen Prüfung
- Nachbeobachtungen
- Angaben zur Weiterbehandlung und medizinischen Betreuung nach Studienende

Zusätzliche Medikamente (auch rezeptfreie), von denen der Prüfarzt noch nichts weiß, dürfen Sie – außer bei Notfällen – nur nach Rücksprache mit Ihrem Prüfarzt einnehmen. Wenn Sie von anderen Ärzten behandelt werden, müssen Sie diese über Ihre Teilnahme an der klinischen Prüfung informieren. Auch Ihr Prüfarzt muss über jede medizinische Behandlung, die Sie durch einen anderen Arzt während der klinischen Prüfung erhalten, informiert werden. Sie erhalten einen Studienaussweis, den Sie auch für den Notfall immer mit sich führen sollten.

Alle Medikamente, die Sie im Verlauf dieser klinischen Prüfung bekommen, sollten Sie so sicher aufbewahren, dass sie für Kinder oder andere Personen, die die möglichen Risiken nicht einschätzen können, nicht erreichbar sind. Die Abgabe an Dritte ist untersagt.

Sofern zutreffend, spezielle Anweisungen zur Lagerung der Medikamente z. B. im Kühlschrank.

4. Welchen persönlichen Nutzen habe ich von der Teilnahme an der Studie?

*Alternativ
entweder:*

Wenn Sie das Prüfpräparat erhalten, kann möglicherweise Ihre Erkrankung geheilt / können möglicherweise Ihre Beschwerden gelindert / kann möglicherweise die Beurteilung Ihrer Erkrankung verbessert werden. Da die Wirksamkeit des Prüfpräparats noch nicht erwiesen ist, ist es jedoch auch möglich, dass Sie durch Ihre Teilnahme an dieser klinischen Prüfung nicht den erhofften Nutzen haben.

Wenn Sie die Standardtherapie erhalten, verändern sich Ihre Behandlungsaussichten durch die Teilnahme an der Studie im Vergleich zur Nichtteilnahme voraussichtlich nicht.

Wenn Sie das Placebo erhalten, *(Hinweis auf das mögliche Entfallen von Wirkungen und Nebenwirkungen für den Fall, dass der Patient das Placebo erhält; ggf. Hinweis auf Kontrollmaßnahmen / Abbruchkriterien).*

oder:

Sie werden durch die Teilnahme an dieser Studie außer einer ärztlichen Untersuchung voraussichtlich keinen persönlichen Gesundheitsnutzen haben. Die Ergebnisse der Studie können aber möglicherweise dazu beitragen, die Behandlung von ☐☐☐ (Name der Erkrankung) zukünftig zu verbessern / besser beurteilen zu können.

5. Welche Risiken sind mit der Teilnahme an der Studie verbunden?

Hier nur studienbedingte Risiken aufführen!

Dabei sind bekannte und mögliche Risiken, Beschwerden und unerwünschte Wirkungen des Prüfpräparats sowie der Vergleichspräparate zu beschreiben. Darüber hinaus müssen mögliche Risiken im Zusammenhang mit studienbedingten Maßnahmen genannt werden.

Es sollen für den Patienten verständliche Begriffe verwendet werden. Die Häufigkeiten unerwünschter Wirkungen sollen beschrieben werden. Dazu sollen folgende Begriffe mit den entsprechenden Prozentangaben verwendet werden: „sehr häufig“ (> 10 %), „häufig“ (1 – 10 %), „gelegentlich“ (0,1 – 1 %) und „selten“ (< 0,1 %). Ggf. ist auf unterschiedliche Dosisgruppen und damit verbundene Risiken hinzuweisen. Je größer die Gefahren sind, um so deutlicher muss auf sie hingewiesen werden, auch wenn sie selten auftreten.

Die Behandlung mit ◇◇◇ (Bezeichnung des Prüfpräparats) kann zu unerwünschten Wirkungen oder Beschwerden führen. Die bislang beobachteten unerwünschten Wirkungen und Beschwerden umfassen:

Wie bei jeder neuen Substanz können auch bei der Anwendung von ◇◇◇ (Bezeichnung des Prüfpräparats) neue, bisher unbekannte Nebenwirkungen auftreten.

Die bislang beobachteten Nebenwirkungen und Beschwerden bei der Behandlung mit ◆◆◆ (Bezeichnung des Vergleichspräparats) umfassen:

Sofern zutreffend ist auch auf Risiken durch Wechselwirkungen bei Begleitmedikation sowie auf Risiken durch das Absetzen einer Vormedikation hinzuweisen.

Darüber hinaus können die im Rahmen dieser klinischen Prüfung studienbedingt durchgeführten Maßnahmen mit Risiken behaftet sein oder zu Beschwerden führen. Im Einzelnen handelt es sich um (z. B. Risiken und Belastungen der Blutentnahme, Röntgen).

Bitte teilen Sie den Mitarbeitern der Prüfstelle *alle* Beschwerden, Erkrankungen oder Verletzungen mit, die im Verlauf der klinischen Prüfung auftreten. Falls diese schwerwiegend sind, teilen Sie den Mitarbeitern der Prüfstelle diese bitte umgehend mit, ggf. telefonisch.

Sofern zutreffend, Hinweis auf Gefahren durch Teilnahme am Straßenverkehr, Führen von Maschinen etc.

6. Welche anderen Behandlungsmöglichkeiten gibt es außerhalb der Studie?

Zur Behandlung Ihrer Erkrankung stehen auch die folgenden Möglichkeiten zur Verfügung:

Andere Behandlungsformen beschreiben. Dabei ist auch eine Nutzen-Risiko-Abwägung zwischen den anderen ernsthaft in Betracht kommenden Behandlungsmöglichkeiten einerseits und der Teilnahme an der Studie andererseits vorzunehmen.

Handlungsanleitung:

Der Patient muss wissen, worauf er sich bei Teilnahme an der Studie einlässt.

7. Wer darf an dieser klinischen Prüfung nicht teilnehmen?

An dieser klinischen Prüfung dürfen Sie nicht teilnehmen, wenn Sie gleichzeitig an anderen klinischen Prüfungen oder anderen klinischen Forschungsprojekten teilnehmen oder vor kurzem teilgenommen haben (ggf. genaue Karenzzeit angeben).

Die jeweiligen Ausschlusskriterien des Prüfplans sollten nicht in der Patienteninformation aufgeführt werden; vielmehr hat der Prüfarzt die entsprechenden Kriterien zu prüfen.

Für klinische Prüfungen, an denen möglicherweise Frauen im gebärfähigen Alter teilnehmen, sind die folgenden Absätze einzufügen und ggf. an das Studienprotokoll anzupassen:

Schwangere Frauen dürfen an dieser klinischen Prüfung nicht teilnehmen.

Zu Beginn der klinischen Prüfung müssen sich deshalb alle Frauen einem Schwangerschaftstest unterziehen. Davon ausgenommen sind Frauen nach den Wechseljahren oder solche, die operativ sterilisiert wurden. Durch einen Schwangerschaftstest kann jedoch eine Schwangerschaft erst einige Tage nach der Empfängnis verlässlich nachgewiesen werden.

Im Falle Ihrer Teilnahme an dieser klinischen Prüfung müssen Sie zuverlässige Maßnahmen zur Schwangerschaftsverhütung anwenden. Diese sind (die im Prüfplan geforderten Empfängnisverhütungsmaßnahmen präzise angeben; ggf. Schutzmaßnahmen auch über längere Zeit nach Ausscheiden aus der Studie).

Der Grund dafür ist, dass Alternativen
entweder:

bislang nicht geklärt ist, ob $\diamond\diamond\diamond$ (Bezeichnung des Prüfpräparats) zu einer Schädigung des Ungeborenen führen kann / können, wenn es / sie während der Schwangerschaft eingenommen wird/werden.

oder:

aus Tierversuchen / aus der Anwendung am Menschen Hinweise / Belege für ein erhöhtes Risiko einer Schädigung des ungeborenen Lebens vorliegen.

oder:

aus Tierversuchen / aus der Anwendung am Menschen Hinweise / Belege für eine Schädigung des ungeborenen Lebens vorliegen.

Sollten Sie während der klinischen Prüfung schwanger werden oder den Verdacht haben, dass Sie schwanger geworden sind, müssen Sie umgehend den Prüfarzt informieren.

Auch **stillende Frauen** dürfen an dieser klinischen Prüfung **nicht teilnehmen**, da $\diamond\diamond\diamond$ (Bezeichnung des Prüfpräparats) mit der Muttermilch in den Körper des Kindes gelangen und zu seiner Schädigung führen könnte(n).

Für **Männer** notwendige Informationen in Abhängigkeit vom Prüfpräparat hier anfügen.

8. Entstehen für mich Kosten durch die Teilnahme an der klinischen Prüfung? Erhalte ich eine Aufwandsentschädigung?

Durch Ihre Teilnahme an dieser klinischen Prüfung entstehen für Sie keine zusätzlichen Kosten (sofern für den Studienteilnehmer im Zusammenhang mit seiner Teilnahme an der klinischen Prüfung zusätzliche Kosten entstehen, müssen diese spezifiziert werden).

Sofern Patienten für ihre Teilnahme eine Aufwandsentschädigung erhalten, sollte der folgende Absatz angefügt werden:

Für Ihre Teilnahme an dieser klinischen Prüfung erhalten Sie eine Aufwandsentschädigung entsprechend den folgenden Bedingungen: (es sollte genau beschrieben werden, unter welchen Voraussetzungen der Patient wie viel erhält).

9. Bin ich während der klinischen Prüfung versichert?

Bei der klinischen Prüfung eines Arzneimittels sind alle Studienteilnehmer gemäß dem Arzneimittelgesetz versichert. Der Versicherungsschutz erstreckt sich nach den Allgemeinen Versicherungsbedingungen auf alle Gesundheitsschädigungen, die als Folge der klinischen Prüfung während und im Zeitraum bis zu 5 Jahre nach Abschluss Ihrer Teilnahme eintreten. Entsprechend den Allgemeinen Versicherungsbedingungen beträgt die Versicherungssumme höchstens 500.000 Euro pro Person. Ersetzt wird nur ein finanzieller Nachteil; dagegen wird kein Schmerzensgeld gezahlt.

Wenn Sie vermuten, dass durch die Teilnahme an der klinischen Prüfung Ihre Gesundheit geschädigt oder bestehende Leiden verstärkt wurden, müssen Sie dies unverzüglich dem Versicherer

Name und Anschrift der Versicherung:
Telefon:
Fax:
Versicherungsnummer:

direkt anzeigen, gegebenenfalls mit Unterstützung durch Ihren Prüfarzt, um Ihren Versicherungsschutz nicht zu gefährden. Sofern Ihr Prüfarzt Sie dabei unterstützt, erhalten Sie eine Kopie der Meldung. Sofern Sie Ihre Anzeige direkt an den Versicherer richten, informieren Sie bitte zusätzlich Ihren Prüfarzt.

Bei der Aufklärung der Ursache oder des Umfangs eines Schadens müssen Sie mitwirken und alles unternehmen, um den Schaden abzuwenden und zu mindern.

Während der Dauer der klinischen Prüfung dürfen Sie sich einer anderen medizinischen Behandlung – außer in Notfällen – nur nach vorheriger Rücksprache mit dem Prüfarzt unterziehen. Von einer erfolgten Notfallbehandlung müssen Sie den Prüfarzt unverzüglich unterrichten.

Alternativ
entweder:

Sie erhalten ein Exemplar der Versicherungsbestätigung einschließlich der Versicherungsbedingungen. Wir weisen Sie insbesondere auf § 3 (zu den Ausschlüssen), § 6 (zum Umfang der Leistungen) und § 14 II (zu Ihren Obliegenheiten) hin. *(Ggf. an den konkreten Versicherungsvertrag anpassen. Ab 1.1.2008 werden sukzessiv neue Versicherungsbedingungen verwendet. Dann muss der Text lauten: „Wir weisen Sie insbesondere auf Punkt 1.4 (zu den Ausschlüssen), Punkt 3.1 (zum Umfang der Leistungen) und Punkt 4.3 sowie Punkt 4.4. (zu Ihren Obliegenheiten) hin.“)*

oder:

Auf Wunsch erhalten Sie ein Exemplar der Versicherungsbedingungen.

Wir weisen Sie ferner darauf hin, dass Sie auf dem Weg von und zur Prüfstelle nicht unfallversichert sind / in folgender Weise versichert sind *(sofern zutreffend, hier die Angaben zur Versicherung wie oben)*.

10. Werden mir neue Erkenntnisse während der klinischen Prüfung mitgeteilt?

Sie werden über neue Erkenntnisse, die in Bezug auf diese klinische Prüfung bekannt werden und die für Ihre Bereitschaft zur weiteren Teilnahme wesentlich sein können, informiert. Auf dieser Basis können Sie dann Ihre Entscheidung zur weiteren Teilnahme an dieser klinischen Prüfung überdenken.

11. Kann meine Teilnahme an der klinischen Prüfung vorzeitig beendet werden?

Sie können jederzeit, auch ohne Angabe von Gründen, Ihre Teilnahme beenden, ohne dass Ihnen dadurch irgendwelche Nachteile bei Ihrer medizinischen Behandlung entstehen.

Unter gewissen Umständen ist es aber auch möglich, dass der Prüfarzt oder der Sponsor entscheiden, Ihre Teilnahme an der klinischen Prüfung vorzeitig zu beenden, ohne dass Sie auf die Entscheidung Einfluss haben. Die Gründe hierfür können z. B. sein:

- Ihre weitere Teilnahme an der klinischen Prüfung ist ärztlich nicht mehr vertretbar;
- es wird die gesamte klinische Prüfung abgebrochen.

Sofern Sie sich dazu entschließen, vorzeitig aus der klinischen Prüfung auszusteigen, oder Ihre Teilnahme aus einem anderen der genannten Gründe vorzeitig beendet wird, ist es für Ihre eigene Sicherheit wichtig, dass Sie sich einer empfohlenen abschließenden Kontrolluntersuchung unterziehen (evtl. sonstige studienspezifische Angaben ergänzen, insbesondere zu etwaigen weiteren Maßnahmen zur Sicherheit der Studienteilnehmer).

Der Prüfarzt wird mit Ihnen besprechen, wie und wo Ihre weitere Behandlung stattfindet.

12. Was geschieht mit meinen Daten?

Während der klinischen Prüfung werden medizinische Befunde und persönliche Informationen von Ihnen erhoben und in der Prüfstelle in Ihrer persönlichen Akte niedergeschrieben oder elektronisch gespeichert. Die für die klinische Prüfung wichtigen Daten werden zusätzlich in pseudonymisierter Form gespeichert, ausgewertet und gegebenenfalls weitergegeben.

Pseudonymisiert bedeutet, dass keine Angaben von Namen oder Initialen verwendet werden, sondern nur ein Nummern- und / oder Buchstabencode, evtl. mit Angabe des Geburtsjahres.

Die Daten sind gegen unbefugten Zugriff gesichert. Eine Entschlüsselung erfolgt nur unter den vom Gesetz vorgeschriebenen Voraussetzungen oder in folgenden Fällen
(Angaben aus dem Studienprotokoll).

Das Arzneimittelgesetz enthält nähere Vorgaben für den erforderlichen Umfang der Einwilligung in die Datenerhebung und -verwendung. **Einzelheiten entnehmen Sie bitte der Einwilligungserklärung, die im Anschluss an diese Patienteninformation abgedruckt ist.**

13. Was geschieht mit meinen Blutproben / Gewebeproben / Aufnahmen mit bildgebenden Verfahren (an die jeweilige Studie anpassen)

Alternativ
entweder:

Die Blutproben / Gewebeproben / Aufnahmen mit bildgebenden Verfahren werden ausschließlich für diese klinische Prüfung verwendet. Etwaiges Restmaterial wird bei Abschluss der Prüfung vernichtet.

oder:

Die Blutproben / Gewebeproben / Aufnahmen mit bildgebenden Verfahren werden nach Abschluss der Prüfung in folgender Weise verwendet / aufbewahrt:

Erläuterung über Anonymisierung / Pseudonymisierung, Verwendung für andere Zwecke, soweit voraussehbar, soweit voraussehbar Dauer und Ort der Aufbewahrung etc., ggf. Verweis auf weiteres Informationsmaterial.

14. An wen wende ich mich bei weiteren Fragen?

Beratungsgespräche an der Prüfstelle

Sie haben stets die Gelegenheit zu weiteren Beratungsgesprächen mit dem auf Seite 1 genannten oder einem anderen Prüfarzt.

Kontaktstelle

Es existiert außerdem eine Kontaktstelle bei der zuständigen Bundesoberbehörde. Teilnehmer an klinischen Prüfungen, ihre gesetzlichen Vertreter oder Bevollmächtigten können sich an diese Kontaktstelle wenden:

*Alternativ
- nur die zuständige Stelle angeben -
entweder:*

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Fachgebiet Klinische Prüfung / Inspektionen
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

Telefon: 0228 / 207-4318 Fax: 0228 / 207-4355
e-mail: klinpruefung@bfarm.de

oder:

Paul-Ehrlich-Institut
Referat Klinische Prüfungen
Paul-Ehrlich-Str. 51-59
63225 Langen

Telefon: 06103 / 77-1810 Fax: 06103 / 77-1277
e-mail: klinpruefung@pei.de

Prüfstelle:

Prüfarzt:

EUDRACT-Nr.

Titel der Studie
deutsch, inklusive Prüfplancode

Einwilligungserklärung

.....
Name des Patienten in Druckbuchstaben

geb. am Teilnehmer-Nr.

Ich bin in einem persönlichen Gespräch durch den Prüfarzt

.....
Name der Ärztin / des Arztes

ausführlich und verständlich über das Prüfmedikament und die Vergleichstherapie sowie über Wesen, Bedeutung, Risiken und Tragweite der klinischen Prüfung aufgeklärt worden. Ich habe darüber hinaus den Text der Patienteninformation sowie die hier nachfolgend abgedruckte Datenschutzerklärung gelesen und verstanden. Ich hatte die Gelegenheit, mit dem Prüfarzt über die Durchführung der klinischen Prüfung zu sprechen. Alle meine Fragen wurden zufrieden stellend beantwortet.

Möglichkeit zur Dokumentation zusätzlicher Fragen seitens des Patienten oder sonstiger Aspekte des Aufklärungsgesprächs:

Ich hatte ausreichend Zeit, mich zu entscheiden.

Mir ist bekannt, dass ich jederzeit und ohne Angabe von Gründen meine Einwilligung zur Teilnahme an der Prüfung zurückziehen kann (mündlich oder schriftlich), ohne dass mir daraus Nachteile für meine medizinische Behandlung entstehen.

Datenschutz:

Mir ist bekannt, dass bei dieser klinischen Prüfung personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde über mich erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verwendung der Angaben über meine Gesundheit erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme an der klinischen Prüfung folgende freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus, das heißt ohne die nachfolgende Einwilligung kann ich nicht an der klinischen Prüfung teilnehmen.

1. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser klinischen Prüfung personenbezogene Daten, insbesondere Angaben über meine Gesundheit, über mich erhoben und in Papierform sowie auf elektronischen Datenträgern bei / in (*Institution / Ort der Aufzeichnung angeben*) aufgezeichnet werden. Soweit erforderlich, dürfen die erhobenen Daten pseudonymisiert (verschlüsselt) weitergegeben werden:
 - a) an , den Sponsor oder eine von diesem beauftragte Stelle zum Zwecke der wissenschaftlichen Auswertung,
 - b) im Falle eines Antrags auf Zulassung: an den Antragsteller und die für die Zulassung zuständige Behörde (*z.B. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte*),
 - c) im Falle unerwünschter Ereignisse: an , den Sponsor, an die jeweils zuständige Ethik-Kommission und die zuständige Bundesoberbehörde (*hier die Bundesoberbehörde eintragen, z. B. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte*), sowie von dieser an die Europäische Datenbank.
2. Außerdem erkläre ich mich damit einverstanden, dass autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Beauftragte des Sponsors sowie die zuständigen Überwachungsbehörden in meine beim Prüfarzt vorhandenen personenbezogenen Daten, insbesondere meine Gesundheitsdaten, Einsicht nehmen, soweit dies für die Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie notwendig ist. Für diese Maßnahme entbinde ich den Prüfarzt von der ärztlichen Schweigepflicht.
3. Die Einwilligung zur Erhebung und Verarbeitung meiner personenbezogenen Daten, insbesondere der Angaben über meine Gesundheit, ist unwiderruflich. Ich bin bereits darüber aufgeklärt worden, dass ich jederzeit die Teilnahme an der klinischen Prüfung beenden kann. Im Fall eines solchen Widerrufs meiner Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, erkläre ich mich damit einverstanden, dass die bis zu diesem Zeitpunkt gespeicherten Daten weiterhin verwendet werden dürfen, soweit dies erforderlich ist, um
 - a) Wirkungen des zu prüfenden Arzneimittels festzustellen,
 - b) sicherzustellen, dass meine schutzwürdigen Interessen nicht beeinträchtigt werden,
 - c) der Pflicht zur Vorlage vollständiger Zulassungsunterlagen zu genügen.
4. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Daten nach Beendigung oder Abbruch der Prüfung mindestens zehn Jahre aufbewahrt werden, wie es die Vorschriften über die klinische Prüfung von Arzneimitteln bestimmen. Danach werden meine personenbezogenen Daten gelöscht, soweit nicht gesetzliche, satzungsmäßige oder vertragliche Aufbewahrungsfristen entgegenstehen (*vertraglich vereinbarte Fristen müssen hier genannt werden*).
5. Ich bin über folgende gesetzliche Regelung informiert: Falls ich meine Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, widerrufe, müssen alle Stellen, die meine personenbezogenen Daten, insbesondere Gesundheitsdaten, gespeichert haben, unverzüglich prüfen, inwieweit die gespeicherten Daten für die in Nr. 3 a) bis c) genannten Zwecke noch erforderlich sind. Nicht mehr benötigte Daten sind unverzüglich zu löschen.
6. Ich bin damit einverstanden, dass mein Hausarzt

.....
Name

über meine Teilnahme an der klinischen Prüfung informiert wird (falls nicht gewünscht, bitte streichen).

**Ich erkläre mich bereit,
an der oben genannten klinischen Prüfung
freiwillig teilzunehmen.**

Ein Exemplar der Patienten-Information und -Einwilligung (sofern zutreffend: sowie die Versicherungsbedingungen) habe ich erhalten. Ein Exemplar verbleibt im Prüfzentrum.

.....
Name des Patienten in Druckbuchstaben



.....
Datum

.....
Unterschrift des **Patienten**

Ich habe das Aufklärungsgespräch geführt und die Einwilligung des Patienten eingeholt.

.....
Name des Prüfarztes / der Prüferärztin in Druckbuchstaben

.....
Datum

.....
Unterschrift des aufklärenden **Prüfarztes / der Prüferärztin**

Erklärung

Ich erkläre, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und nur unter Zuhilfenahme der angegebenen Literatur und Hilfsmittel angefertigt habe.

Rostock, 2009